

# **Pharmakokinetische Dosisindividualisierung von Fluorouracil und Taxanen**

Dissertation  
zur  
Erlangung des Doktorgrades (Dr. rer. nat.)  
der  
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der  
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

vorgelegt von  
**STEFANIE THERESA KRAFF**  
aus  
Trier

Bonn 2015

Angefertigt mit Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn.

1. Gutachter: Prof. Dr. Ulrich Jaehde
2. Gutachter: PD Dr. Dr. Markus Jörger

Tag der Promotion: 1. Februar 2016

Erscheinungsjahr: 2016

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn [http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss\\_online](http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online) elektronisch publiziert.

## **Danksagung**

Mein aufrichtiger Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Ulrich Jaehde für die Überlassung des interessanten und vielseitigen Promotionsthemas sowie seine uneingeschränkte Unterstützung und vertrauensvolle Zusammenarbeit. Seine ausgezeichnete Betreuung, ständige Gesprächsbereitschaft und die konstruktiven Ratschläge haben entscheidend zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Bei Herrn PD Dr. Dr. Markus Jörger bedanke ich mich ganz herzlich für die ausgezeichnete Zusammenarbeit bei den Paclitaxel-Projekten dieser Arbeit und die Übernahme des Koreferats. Mein großer Dank gilt seiner fortwährenden Unterstützung und hilfreichen Kritik bei der Auswertung der CEPAC-TDM-Daten, der Modellierung der Paclitaxel-Daten mit wöchentlicher Infusion und der Entwicklung der Dosierungsrechner. Durch seine großartige Hilfe und Mitarbeit hat er maßgeblich zum Gelingen der Modellierung Paclitaxel-induzierter Neuropathie beigetragen.

Bei Herrn Prof. Dr. Alf Lamprecht und Herrn Prof. Dr. Andreas Meyer bedanke ich mich ganz herzlich für deren Mitwirken als Mitglieder der Prüfungskommission.

Ein besonderer Dank gilt allen Patienten, die in den unterschiedlichen Studien teilgenommen haben.

Der Firma Saladax, vor allem Herrn Dr. Salvatore Salamone, danke ich vielmals für die sehr gute Zusammenarbeit während der CEPAC-TDM-Studie und der Entwicklung der Dosierungsrechner. Mein großer Dank gilt der Bereitstellung der aufbereiteten Daten und Abbildungen der Studienergebnisse der CEPAC-TDM-Studie sowie den konstruktiven Diskussionen während der Entwicklung der Dosierungsrechner.

Herrn Dr. Andreas Lindauer danke ich vielmals für seine Unterstützung bei der Entwicklung der Dosierungsrechner. Durch seine kompetente Hilfe und Mitarbeit bei der Berechnung von Differentialgleichungen in Excel, hat er entscheidend zum Gelingen des Paclitaxel-Dosierungsrechners beigetragen.

Frau Dr. Berta Moritz und Herrn Dr. Max Rössler vom CESAR Central Office danke ich herzlich für die gute Zusammenarbeit sowie für die Planung und Organisation der CEPAC-TDM-Studie.

Mein herzlicher Dank gilt Dr. Friederike Kanefendt, Achim Fritsch, Dr. Verena Schneider, Navin Sarin, Dr. Sarah Just und Michael Schmidt für das sorgfältige Korrekturlesen meiner Arbeit und die konstruktiven Kommentare.

Allen Mitgliedern des Arbeitskreises Klinische Pharmazie danke ich herzlichst für die tolle Zusammenarbeit und das schöne Miteinander, sei es innerhalb als auch außerhalb der Uni. Ich werde die gemeinsame Zeit immer in guter Erinnerung behalten. Ein großes Dankeschön geht an dieser Stelle auch an meine ehemaligen Bürokollegen Navin Sarin, Verena Schneider und Dr. Carina Mohn für die unvergessliche gemeinsame Zeit in Büro 3.108.

Meiner Familie und Rüdiger danke ich aus ganzem Herzen für ihre unendliche Geduld und ihr Verständnis, für ihre bedingungslose Unterstützung und die aufmunternden Worte in schwierigeren Zeiten der Promotion.

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>V</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Dosisindividualisierung</b>	<b>1</b>
1.1.1 Möglichkeiten der Dosisindividualisierung	1
1.1.2 Pharmakokinetische Dosisanpassung	2
1.1.3 Dosierung von Zytostatika	4
<b>1.2 Fluorouracil in der Tumorthherapie</b>	<b>5</b>
1.2.1 Wirkungsmechanismus	6
1.2.2 Klinische Anwendung	6
1.2.3 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	7
1.2.4 Pharmakokinetik	7
1.2.5 Pharmakokinetisch gesteuerte Dosisanpassung	8
<b>1.3 Taxane in der Tumorthherapie</b>	<b>9</b>
1.3.1 Paclitaxel	10
1.3.2 Docetaxel	14
<b>1.4 Pharmakokinetische und pharmakodynamische Datenanalyse</b>	<b>16</b>
1.4.1 Populationspharmakokinetik	16
1.4.2 Pharmakokinetische Modelle zur Dosisanpassung	18
<b>2. Zielsetzung</b>	<b>19</b>
<b>3. Material und Methoden</b>	<b>21</b>
<b>3.1 Klinische Studien</b>	<b>21</b>
3.1.1 Fluorouracil	21
3.1.1.1 Studienpopulation	21
3.1.1.2 Probenentnahme	26
3.1.1.3 Analytik	29
3.1.2 Paclitaxel als 3-wöchentliche Infusion	31
3.1.2.1 Zielsetzung	31
3.1.2.2 Studiendesign	32
3.1.2.3 Studienpopulation	32
3.1.2.4 Medikation	33

3.1.2.5	Probenentnahme und Analytik	36
3.1.2.6	Pharmakokinetisches Modell	36
3.1.2.7	Statistische Auswertung	39
3.1.3	Paclitaxel als wöchentliche Infusion	39
3.1.3.1	Studienpopulation	39
3.1.3.2	Probenentnahme	40
3.1.3.3	Analytik	41
<b>3.2</b>	<b>Software</b>	<b>41</b>
<b>3.3</b>	<b>Pharmakokinetische Modellierung und Simulation</b>	<b>42</b>
3.3.1	Nichtlineare Modellierung unter Berücksichtigung gemischter Effekte	42
3.3.2	Modellentwicklung	44
3.3.3	Modellevaluierung	49
3.3.4	Simulationen	53
3.3.5	Pharmakokinetische Modellierung von Fluorouracil	54
3.3.6	Pharmakokinetische Modellierung von Paclitaxel	54
<b>3.4</b>	<b>Bewertung des Vorhersagevermögens pharmakokinetischer Modelle</b>	<b>55</b>
3.4.1	Richtigkeit (Bias)	55
3.4.2	Präzision	56
<b>3.5</b>	<b>Pharmakokinetische <i>In-silico</i>-Analysen</b>	<b>57</b>
3.5.1	Optimierung des Probenentnahmezeitpunktes für ein TDM	57
3.5.2	Fluorouracil	58
3.5.2.1	Optimierung des Probenentnahmezeitpunktes für ein TDM	58
3.5.2.2	Vergleich des Vorhersagevermögens von pharmakokinetischem Modell und „Rechteck-Methode“	59
3.5.3	Paclitaxel als 3-wöchentliche Infusion	61
3.5.3.1	Optimierung des Probenentnahmezeitpunktes für neutrophile Granulozyten	62
3.5.3.2	Einfluss der Kovariaten auf die Abschätzung von $T_{c>0,05\mu M}$	64
3.5.4	Paclitaxel als wöchentliche Infusion	65
3.5.4.1	Optimierung des Probenentnahmezeitpunktes für ein TDM	65
3.5.4.2	Modellierung der Paclitaxel-induzierten Neuropathie	66
3.5.4.3	Entwicklung eines Dosialgorithmus bei wöchentlicher Paclitaxelgabe	67

<b>3.6</b>	<b>Entwicklung von Excel®-Dosierungsrechnern</b>	<b>68</b>
3.6.1	Kreuzvalidierung pharmakokinetischer Modelle (in NONMEM® und Excel®)	68
3.6.2	Pharmakokinetische Modelle	69
3.6.3	Simulationen für die Kreuzvalidierung zwischen NONMEM® und Excel®	71
3.6.4	Implementierung der pharmakokinetischen Modelle in Excel®	73
3.6.5	Vergleich des Vorhersagevermögens von NONMEM® und Excel®	73
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>75</b>
<b>4.1</b>	<b>Fluorouracil</b>	<b>75</b>
4.1.1	Pharmakokinetisches Modell	75
4.1.2	Optimierung der Probenentnahmezeitpunkte für ein TDM	78
4.1.3	Vergleich des Vorhersagevermögens von pharmakokinetischem Modell und „Rechteck-Methode“	82
<b>4.2</b>	<b>Paclitaxel als 3-wöchentliche Infusion</b>	<b>85</b>
4.2.1	Patientenrekrutierung	86
4.2.2	Dosisanpassung	87
4.2.3	Neutropenie	90
4.2.4	Neuropathie	91
4.2.5	Wirksamkeit	92
4.2.6	Optimierung des Probenentnahmezeitpunktes für neutrophile Granulozyten	94
4.2.7	Einfluss der Kovariaten auf die Abschätzung der $T_{c>0,05\mu M}$	98
<b>4.3</b>	<b>Paclitaxel als wöchentliche Infusion</b>	<b>101</b>
4.3.1	Pharmakokinetische Modellierung	102
4.3.2	Optimierung der Probenentnahmezeitpunkte für ein TDM	104
4.3.3	Modellierung der Paclitaxel-induzierten Neurotoxizität	107
4.3.4	Entwicklung eines Dosisalgorithmus bei wöchentlicher Paclitaxelgabe	109
<b>4.4</b>	<b>Excel®-Dosierungsrechner</b>	<b>111</b>
4.4.1	Implementierung der pharmakokinetischen Modelle in Excel®	111
4.4.2	Vergleich des Vorhersagevermögens von NONMEM® und Excel®	116
<b>5.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>123</b>
<b>5.1</b>	<b>Dosisindividualisierung von Fluorouracil</b>	<b>123</b>

<b>5.2</b>	<b>Dosisindividualisierung von Paclitaxel</b>	<b>128</b>
5.2.1	3-Wöchentliche Gabe von Paclitaxel	128
5.2.2	Wöchentliche Gabe von Paclitaxel	134
<b>5.3</b>	<b>Excel®-Dosierungsrechner als Implementierungshilfe</b>	<b>137</b>
<b>5.4</b>	<b>Schlussfolgerung und Ausblick</b>	<b>143</b>
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>147</b>
<b>7.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>149</b>
	<b>Appendix</b>	<b>171</b>



## Abkürzungsverzeichnis

5-FU	Fluorouracil
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANC	Absolute Neutrophilenzahl
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve
CEPAC-TDM-Studie	CESAR Study of Paclitaxel Therapeutic Drug Monitoring
CESAR	Central European Society for Anticancer Drug Research - EWIV
CIPN	Chemotherapie-induzierte periphere Neuropathie
CL	Clearance
Conc <sub>1,2h</sub>	Plasmakonzentration, gemessen ein und zwei Stunden nach Infusionsbeginn
Conc <sub>18-30h</sub>	Plasmakonzentration, gemessen zwischen 18 und 30 Stunden nach Infusionsbeginn
Conc <sub>24h</sub>	Plasmakonzentration, gemessen 24 Stunden nach Infusionsbeginn
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CV	Variationskoeffizient
CWRES	Konditionell gewichtete Residuen
D	Dosis
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DPD	Dihydropyrimidin-Dehydrogenase
dTMP	Desoxythymidinmonophosphat
dUMP	Desoxyuridinmonophosphat
EBE	Empirische Bayes-Schätzwerte
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
ELS	Extended least squares
FB	Feedback

FDA	Food and Drug Administration
FdUMP	Fluorodesoxyuridinmonophosphat
FdUTP	Fluorodesoxyuridintriphosphat
FO	First-order estimation
FOCE	First-order conditional estimation
5-FU	Fluorouracil
FUTP	Fluorouridintriphosphat
G	Giga
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GOF	Goodness-of-fit
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
IIV	Interindividuelle Variabilität
IOV	Interoccasion-Variabilität
IPRED	Individuell vorhergesagte Konzentrationen
IQR	Interquartilsabstand
i.v.	intravenös
IWRES	Individuell gewichtete Residuen
$k_{21}$	Geschwindigkeitskonstante der Verteilung vom ersten peripheren zum zentralen Kompartiment
KI	Konfidenzintervall
$KM_{EL}$	Konzentration bei halbmaximaler Eliminationsgeschwindigkeit
$KM_{TR}$	Konzentration bei halbmaximaler Transportgeschwindigkeit vom zentralen zum ersten peripheren Kompartiment
KOF	Körperoberfläche
LC-MS/MS	Flüssigkeitschromatographie-Massenspektrometrie/Massenspektrometrie
LLD	Untere Nachweisgrenze
LLOQ	Untere Quantifizierungsgrenze
MAP	Maximum a-posteriori
Median-PE	Median der Vorhersagefehler

---

Median-RPE	Median der relativen Vorhersagefehler
Median-RUPE	Median der Beträge der relativen Vorhersagefehler
Median-UPE	Median der Beträge der Vorhersagefehler
MPE	Mittlerer Vorhersagefehler
MTT	Mittlere Transitzeit
NCA	Nichtkompartimentelle Datenanalyse
NLME	Nichtlineare Modellierung mit gemischten Effekten
NONMEM®	Nonlinear mixed-effect modeling
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom
OBS	Beobachtete Konzentrationen
OCC	Beobachtungseinheit
OF	Objektive Funktion
OFV	Wert der Objektiven Funktion
OR	Odds ratio
OS	Gesamtüberlebenszeit
PBPK	Physiologie-basierte Pharmakokinetik
PD	Pharmakodynamik
PE	Vorhersagefehler
PFS	Progressionsfreie Überlebenszeit
PK	Pharmakokinetik
p.o.	peroral
PRED	Vorhergesagte Konzentration der Population
PsN®	Pearl speaks NONMEM®
Q	Interkompartimentelle Clearance
r	Korrelationskoeffizient
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RMSE	Wurzel aus dem mittleren Quadrat der Vorhersagefehler
RNA	Ribonukleinsäure
RPE	Relativer Vorhersagefehler
RV	Restvariabilität

$T_{c>0,05\mu M}$	Zeit, in der die Konzentration über 0,05 $\mu M$ liegt
TDM	Therapeutisches Drug Monitoring
TS	Thymidylat-Synthase
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
UPE	Betrag des Vorhersagefehlers
V	Verteilungsvolumen
$V_1$	Verteilungsvolumen des zentralen Kompartiments
$V_2$	Verteilungsvolumen des ersten peripheren Kompartiments
VBA	Visual Basic for Application
$VM_{EL}$	Maximale Eliminationsgeschwindigkeit
$VM_{TR}$	Maximale Transportgeschwindigkeit vom zentralen zum ersten peripheren Kompartiment
VPC	Visual predictive check
WRES	Gewichtete Residuen
WLS	Gewichtete Summe der Abweichungsquadrate

# 1. Einleitung

## 1.1 Dosisindividualisierung

### 1.1.1 Möglichkeiten der Dosisindividualisierung

In den letzten Jahren ist der Begriff der personalisierten Medizin immer mehr in den Fokus der medizinischen Forschung, besonders in der Onkologie, getreten. Personalisierte Medizin wird als maßgeschneiderte Therapie bezüglich individueller Patientencharakteristika definiert [1]. Zudem umfasst die Definition auch die Möglichkeit, die Patienten basierend auf deren Anfälligkeit für bestimmte Krankheiten oder deren Ansprechen auf bestimmte Therapien in Subpopulationen zu klassifizieren [1]. Als personalisierte Medizin wird häufig primär die Nutzung von Pharmakogenetik und Genotypisierung verstanden, um die richtige Diagnose stellen zu können bzw. die richtige Therapie für einen Patienten auszuwählen. Beispielsweise ist seit 2008 vor der Anwendung des HIV-Therapeutikums Abacavir ein Test auf das Vorhandensein des HLA-B\* 5701-Allels für jeden Patienten verpflichtend. Bei Patienten mit HLA-B\* 5701-Allel sollte Abacavir nicht eingesetzt werden, da das Risiko von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen erhöht ist [2, 3]. Ein anderes Beispiel stellt das Chemotherapeutikum Cetuximab dar, bei dem ein Test auf Mutationen des RAS-Gens vor der Anwendung bei Kolorektalkarzinompatienten durchzuführen ist [3]. Bei Mutationen des RAS-Gens ist die Wirksamkeit von Cetuximab nicht mehr gewährleistet, sodass ein negatives Nutzen-Risiko-Verhältnis in diesen Fällen festgestellt wurde [3, 4]. Für Fluorouracil (5-FU) und dessen peroral applizierbares Prodrug Capecitabin ist die Metabolisierung durch die Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) bei vorhandener Mutation im DPD-Gen entscheidend reduziert, was zu schwerer Toxizität führen kann [5]. Bei heterozygoten DPD-defizienten Patienten wurde daher die Empfehlung ausgesprochen, die Dosis von 5-FU und Capecitabin um 50 % zu reduzieren [5, 6]. Neben der Pharmakogenetik und dem Genotyp eines Patienten ist aber auch der Phänotyp von besonderem Interesse, wenn individuell angepasste Dosierungen verabreicht werden sollen. Neben der korrekten Diagnose und Therapieauswahl ist die richtige Dosierung ausschlaggebend für eine wirksame und sichere Arzneimitteltherapie. Eine Dosisanpassung kann entweder auf der Basis pharmakodynamischer oder pharmakokinetischer Parameter erfolgen. Die Möglichkeiten einer pharmakokinetischen Dosisanpassung werden im folgenden Kap. 1.1.2 näher beschrieben. Eine pharmakodynamische Dosisindividualisierung

nutzt Messungen des Effekts des entsprechenden Arzneistoffs, um die Dosis für den einzelnen Patienten anzupassen. Für eine pharmakodynamische Dosisindividualisierung gelten einige Voraussetzungen. So sollte die Dosis mit der Wirkung in einem bekannten Zusammenhang stehen. Der Effekt muss einerseits messbar und routinemäßig bestimmbar sein, andererseits sollte er nach Wirkeintritt ohne Latenz auftreten. Zudem muss ein Zielbereich für die Effektgröße vorhanden bzw. festgelegt werden [7]. Klassische Arzneistoffgruppen mit pharmakodynamisch gesteuerter Dosisanpassung sind Antihypertensiva mit Messung des Blutdrucks, Antidiabetika, vor allem Insulin, mit Messung der Blutglucosekonzentration oder Antikoagulantien mit Messung des INR-Werts [7].

### **1.1.2 Pharmakokinetische Dosisanpassung**

Wenn eine Dosisindividualisierung durchgeführt werden soll, allerdings eine Messung einer geeigneten pharmakodynamischen Zielgröße nicht durchführbar ist, kann eine pharmakokinetische Dosisanpassung empfohlen werden [7]. Allerdings sind sowohl ein Zusammenhang zwischen Dosis und Arzneistoffexposition, als auch zwischen Arzneistoffexposition und Pharmakodynamik (PD) Voraussetzungen für eine pharmakokinetische Dosisanpassung [8]. Unter die pharmakokinetische Dosisindividualisierung fällt z.B. die Dosisanpassung nach Körpergewicht, Körperoberfläche (KOF), Nierenfunktion, Alter und Geschlecht, insofern zwischen diesen Parametern und der Pharmakokinetik (PK) des Arzneistoffs ein Zusammenhang besteht. Weitere Beispiele sind die Dosierung nach der Zeit über einer Arzneistoffschwellenkonzentration, der Ziel-Exposition des Arzneistoffs sowie das Therapeutische Drug Monitoring (TDM) [7]. Nach Körpergewicht wird häufig bei Kindern dosiert. Die Dosierung nach Körperoberfläche findet bei Zytostatika regelmäßige Anwendung (siehe Kap. 1.1.3). Bezüglich der Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion existieren bereits diverse Programme (z.B. [www.dosing.de](http://www.dosing.de)), die auf Grundlage der Kreatinin-Clearance des Patienten angepasste Dosierungen empfehlen. Bei einem TDM werden Arzneistoffkonzentrationen im Plasma bestimmt und interpretiert, um die nachfolgende Dosis für den einzelnen Patienten zu bestimmen. Ein TDM kann somit als adaptive Dosierung mittels Feedback-Kontrolle definiert werden, um den Patienten auf einen definierten therapeutischen Bereich einer Arzneistoffkonzentration einzustellen [7]. Ein TDM ist vor allem bei solchen Arzneistoffen zu empfehlen, die eine enge therapeutische Breite besitzen und eine hohe interindividuelle Variabilität

(IIV) in der Pharmakokinetik oder Pharmakodynamik aufweisen. Diese Voraussetzungen treffen auf die meisten Zytostatika zu (Abb. 1.1), dennoch wird ein TDM in der Onkologie nur selten durchgeführt [8, 9]. Gründe dafür liegen u.a. in der Herausforderung, angemessene Zielkonzentrationen oder therapeutische Zielbereiche zu ermitteln, vor allem wenn mehrere Arzneistoffe kombiniert werden [9]. Zudem sind einige der häufig verwendeten Arzneistoffe Prodrugs, die nach der *In vivo*-Aktivierung häufig instabil sind oder deren aktive Form erst intrazellulär gebildet wird, wodurch sie für ein TDM nur noch schlecht zugänglich sind [9].

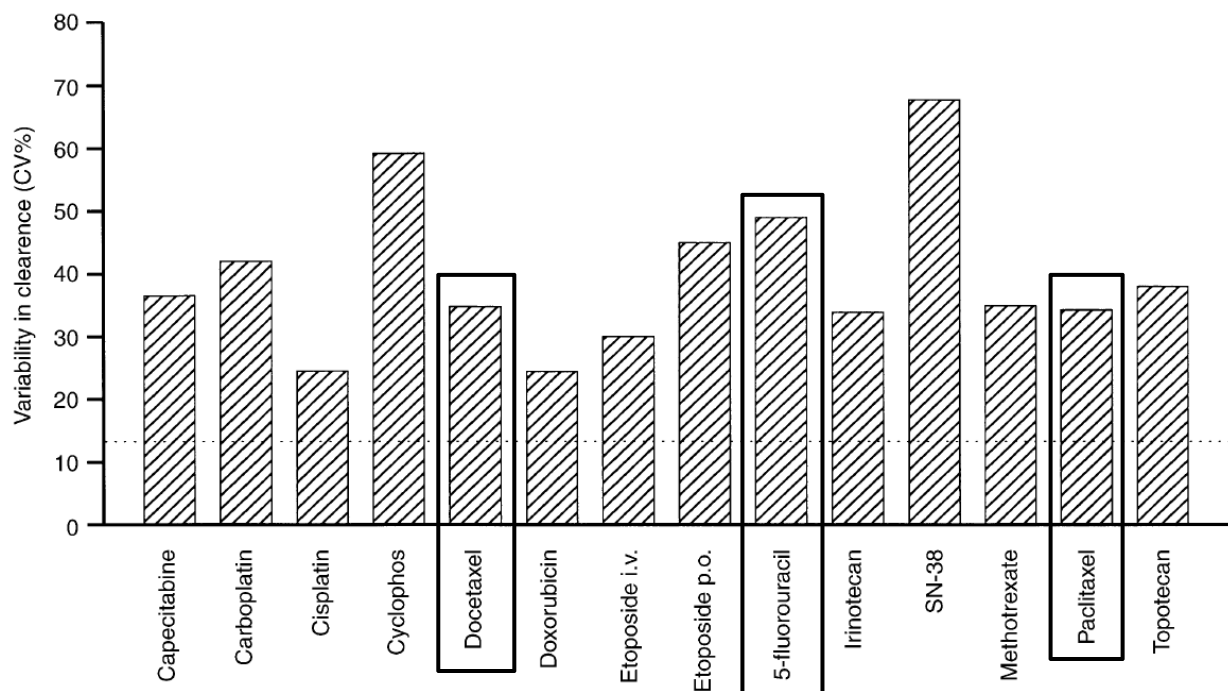


Abb. 1.1 Interindividuelle Variabilität der Clearance ausgewählter Zytostatika [10]. Die in dieser Arbeit untersuchten Arzneistoffe 5-FU, Docetaxel und Paclitaxel sind mit einem schwarzen Rahmen hervorgehoben.

Klassische Arzneistoffgruppen, bei denen ein TDM empfohlen bzw. bereits routinemäßig eingesetzt wird, sind z.B. Aminoglykoside, Antiepileptika, Psychopharmaka, Immunsuppressiva oder Digitalisglykoside. Anhand der gemessenen Arzneistoffkonzentrationen kann mit Hilfe pharmakokinetischer Modelle (siehe Kap. 1.4) die Arzneistoffexposition, z.B. als AUC (Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve) oder Zeit über einer Schwellenkonzentration, als Parameter zur Dosisanpassung abgeschätzt werden. Für die praktikable Durchführung eines TDM sollten in diesen Fällen so wenige Konzentrationsmessungen wie möglich – bestenfalls

nur eine Probe – erforderlich sein, um die Ziel-Parameter mit Hilfe der Bayes-Methode (siehe Kap. 1.4.2) zu bestimmen [8].

### 1.1.3 Dosierung von Zytostatika

Die meisten Zytostatika, darunter auch 5-FU und die Taxane, werden derzeit nach Körperoberfläche dosiert. Meist wird die Körperoberfläche mit Hilfe der Gleichung von DuBois und DuBois ermittelt, welche 1916 basierend auf neun Patienten erstellt wurde [11]. Der Ansatz der Dosierung nach Körperoberfläche wurde aus präklinischen Tierstudien adaptiert. Die Dosen aus experimentellen Tierstudien, die als sicher für eine Startdosis in Phase-I-Studien im Menschen gelten, werden vom Tier auf den Menschen extrapoliert. Die primäre Intention dieser Methode war eine Reduktion der Variabilität der Arzneistoffexposition zwischen den Patienten [10, 12, 13]. Allerdings wurde die Rationale der Körperoberflächen-gesteuerten Dosierung für die meisten Zytostatika nie durch strenge wissenschaftliche Nachweise, wie z.B. pharmakokinetische Studien, gestützt und ist daher für die Mehrheit der Krebstherapeutika nicht zutreffend [10, 12, 13]. Eine Korrelation zwischen Körperoberfläche und Arzneistoffexposition oder anderen pharmakokinetischen Parametern ist in den meisten Fällen nicht gegeben [10, 12, 13]. Die interindividuelle Variabilität nach einer Körperoberflächen-gesteuerten Dosierung ist im Vergleich zu einer fixen Dosis in der Regel nicht geringer [13, 14]. Daher schlagen Felici et al. die Möglichkeit vor, bei zugelassenen Zytostatika, bei denen eine Korrelation zwischen Körperoberfläche und Clearance nicht bekannt ist, eine fixe Dosis zu verabreichen, ohne dass dabei Sicherheit und Wirksamkeit beeinflusst werden [10]. Eine Untersuchung von Baker et al. zeigte, dass nur bei fünf von 33 Krebstherapeutika (15 %), die zwischen 1991 und 2001 in Phase-I-Studien getestet wurden, die interindividuelle Variabilität der Clearance mit Körperoberflächen-basierter Dosierung signifikant reduziert wird [15]. Für die fünf Arzneistoffe, deren Clearance mit der Körperoberfläche korrelierte, lag allerdings die relative Reduktion der interindividuellen Variabilität zwischen 15 und 35 %, sodass nur etwa ein Drittel der Gesamtvariabilität durch die Körperoberfläche erklärt werden konnte [15]. Aus diesem Grund ist ein dringender Bedarf an innovativen und personalisierteren Dosierungsstrategien vorhanden, um die interindividuelle Variabilität des Therapieansprechens zu reduzieren und das Nutzen-Risiko-Verhältnis zu verbessern. Carboplatin ist ein bekanntes Beispiel aus der Onkologie, bei dem die Dosierung nach Körperoberfläche durch eine Dosierung



abhängig von der individuellen Nierenfunktion ersetzt wurde. Mit Hilfe der Calvert-Gleichung können individuelle Carboplatindosen basierend auf einer festgelegten Ziel-AUC und der patientenspezifischen glomerulären Filtrationsrate (GFR) berechnet werden [16]. Die individuelle Carboplatindosierung nach der Calvert-Gleichung wurde 1997 von der US *Food and Drug Administration* (FDA) zugelassen. Der Ansatz der Dosierung nach Ziel-AUC wurde auch für Docetaxel und 5-FU untersucht [17, 18]. In beiden Fällen konnte die interindividuelle Variabilität durch die pharmakokinetisch gesteuerte Dosierung reduziert werden. Im Fall von 5-FU konnte sogar eine signifikante Verbesserung des Ansprechens und des Sicherheitsprofils gezeigt werden [17]. Eine Dosisanpassung anhand der Zeit über einer Schwellenkonzentration wird derzeit für Paclitaxel untersucht (siehe Kap. 1.3.1) [19]. Festzuhalten gilt, dass es nicht sinnvoll ist, einen allgemeingültigen Parameter für die Dosisanpassung aller Zytostatika zu identifizieren und zu benutzen [10]. Bei einem Zusammenhang zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik sollte vielmehr das Wissen über die Pharmakokinetik der einzelnen Arzneistoffe genutzt werden, um einen arzneistoff-spezifischen Parameter auszuwählen, auf dessen Grundlage die interindividuelle Variabilität hinsichtlich der Arzneistoffexposition reduziert werden kann [10].

## 1.2 Fluorouracil in der Tumorthherapie

Heidelberger und Kollegen entdeckten, dass Rattenhepatome mehr Uracil aufnahmen als gesundes Gewebe [20, 21]. Daraus schlussfolgerten die Wissenschaftler, dass der Uracilmetabolismus ein mögliches Ziel für eine Chemotherapie mit Antimetaboliten darstellen könnte [20]. Basierend auf diesen Beobachtungen wurde 1957 erstmals 5-FU von Heidelberger et al. entwickelt [22, 23]. 5-FU ist ein Analogon des Pyrimidins Uracil, welches eine der vier Nukleinbasen der Ribonukleinsäure (RNA) darstellt. Anstelle eines Wasserstoffatoms besitzt 5-FU ein Fluoratom an Position 5 des Pyrimidinrings (Abb. 1.2) [22].

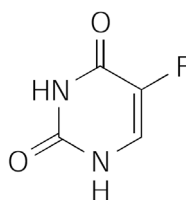


Abb. 1.2 Chemische Struktur von Fluorouracil [20]

### 1.2.1 Wirkungsmechanismus

Aufgrund der Ähnlichkeit mit Uracil wird 5-FU als Pyrimidinantimetabolit in die Desoxyribonukleinsäure (DNA) und RNA eingebaut und verhindert durch Bildung falscher Nukleinsäuren deren normale Funktion [20]. Zusätzlich interferiert 5-FU mit dem Nukleinsäurestoffwechsel und inhibiert essentielle biosynthetische Prozesse [20, 22]. 5-FU ist ein Prodrug, das intrazellulär durch Verknüpfung mit Desoxyribose und Phosphorylierung in die verschiedenen aktiven Metaboliten Fluorodesoxyuridinmonophosphat (FdUMP), Fluorodesoxyuridintriphosphat (FdUTP) und Fluorouridintriphosphat (FUTP) umgewandelt wird [20, 22]. Diese Metaboliten unterbrechen die RNA-Synthese und behindern die Funktion der Thymidylat-Synthase (TS) [20]. Die Thymidylat-Synthase stellt das wichtigste Enzym für die *De novo*-Pyrimidinbiosynthese dar. Durch die Thymidylat-Synthase wird die Methylierung von Desoxyuridinmonophosphat (dUMP) zum DNA-Baustein Desoxythymidinmonophosphat (dTMP) katalysiert, wobei reduziertes Folat (5,10-Methylen tetrahydrofolat) als Methyl donor fungiert. Der 5-FU-Metabolit FdUMP bindet an die Nukleotidbindungsstelle der Thymidylat-Synthase und formt zusammen mit dem reduzierten Folat einen stabilen ternären Komplex [22]. Eine Bindung von dUMP an die Thymidylat-Synthase ist nicht mehr möglich, wodurch die dTMP-Synthese inhibiert wird [20]. FUTP wird vermehrt in die RNA eingebaut und behindert dadurch die normalen RNA-Funktionen [20].

### 1.2.2 Klinische Anwendung

5-FU wird bereits seit mehr als 40 Jahren in der Chemotherapie genutzt und ist zugelassen für die Therapie des fortgeschrittenen Kolorektal-, Magen-, Pankreas- und Mammakarzinoms [24]. Für die Behandlung des Kolorektalkarzinoms ist 5-FU das am häufigsten verwendete Zytostatikum [20]. 5-FU wird sowohl als Bolus-Injektion als auch als Dauerinfusion verabreicht, wobei mittlerweile eine Vielzahl an Regimen mit unterschiedlichen Infusionszeiten angewendet wird [22]. Die Infusionszeiten reichen dabei von 24 Stunden bis hin zu fünf Tagen. 25 % der Kolorektalkarzinompatienten sprechen auf eine 5-FU-Monotherapie an [25]. Um die antitumorale Wirkung zu erhöhen, wird 5-FU meist in Kombination mit anderen Zytostatika, einer Strahlentherapie oder mit Calciumfolinat (Leucovorin) verabreicht. Calciumfolinat erhöht den intrazellulären Anteil an reduziertem Folat und verlängert dadurch die Zeit der Thymidylat-Synthase-Inhibition [22, 25].

### 1.2.3 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Myelosuppression und gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö) sind die häufigsten und dosislimitierenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) unter einer 5-FU-Therapie [24]. Häufig treten zusätzlich Mukositis, Hyperurikämie, Bronchospasmen, Alopezie und das Hand-Fuß-Syndrom auf [24]. Das Hand-Fuß-Syndrom geht mit Rötung, Schwellung, Schmerzen und Abschuppung der Haut an Hand- und Fußflächen einher [24]. Abhängig von der Art der Verabreichung treten die UAW mehr oder weniger stark ausgeprägt auf. Unter längeren Infusionszeiten ist der Anteil an Myelosuppression meist geringer, der Anteil an schwerer Mukositis, Diarrhö und Hand-Fuß-Syndrom jedoch höher [26]. Bei einer Dauerinfusion sind häufig die gastrointestinalen UAW dosislimitierend und können zum Teil lebensbedrohlich sein [24]. Nach einer 5-FU-Bolusgabe tritt eine Neutropenie regelrecht nach jedem Zyklus auf, meist zwischen dem 9. und 14. Tag nach der 5-FU-Gabe. Normwerte werden in der Regel erst nach dem 30. Tag wieder erreicht [24].

### 1.2.4 Pharmakokinetik

Die terminale Halbwertszeit von 5-FU ist mit 10-20 Minuten sehr kurz [24]. Plasmakonzentrationen sind drei Stunden nach der 5-FU-Gabe nicht mehr messbar [24]. Über einen bestimmten Dosisbereich verhalten sich die 5-FU-Konzentrationen und -AUC dosislinear. Bei hohen 5-FU-Dosen kann jedoch die AUC überproportional ansteigen bzw. die Clearance abfallen [22]. Ebenso ist die Clearance von 5-FU während einer Dauerinfusion höher im Vergleich zu einer Bolusgabe [22]. Dieses nichtlineare Verhalten kann auf sättigbare Metabolisierungsreaktionen zurückgeführt werden [22]. Neben der dosis- und applikationsabhängigen Variabilität der 5-FU-Pharmakokinetik, zeigt 5-FU eine stark ausgeprägte interindividuelle Variabilität in der Clearance, welche sich auf das Ansprechen und die Toxizität der Therapie auswirken kann [22, 27]. Joulia et al. berichten Schwankungen in der Clearance nach einer 48-stündigen 5-FU-Infusion zwischen 776 und 3023 ml/min/m<sup>2</sup> [28]. Auch bei einer fixen Dosis eines 5-FU-Regimes kann die AUC um mehr als 100 % zwischen einzelnen Patienten schwanken [29]. Etwa 10 % der Dosis werden renal eliminiert [21]. Der Hauptmetabolisierungsweg von 5-FU verläuft in der Leber über die DPD. Über 80 % einer 5-FU-Dosis werden mittels DPD zu 5,6-Dihydrofluorouracil abgebaut [20, 21]. Dieser Abbauweg stellt den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt des

5-FU-Metabolismus dar [27]. Ungefähr 3-5 % der globalen Bevölkerung weisen eine partielle DPD-Defizienz auf [5], wodurch sich die Clearance extrem reduzieren und die Halbwertszeit von ca. 15 Minuten auf 160 Minuten verlängern kann [27]. Eine 5-FU-Therapie bei Patienten mit partieller oder kompletter DPD-Defizienz kann zu schwerwiegenden UAW, bis hin zum Tod, führen [5].

### 1.2.5 Pharmakinetisch gesteuerte Dosisanpassung

Für 5-FU wurde in einigen Untersuchungen ein Zusammenhang zwischen AUC und Toxizität, als auch zwischen AUC und Ansprechen und Überleben gezeigt [30, 31]. Bei einer 5-FU-AUC über 25 mg·h/L traten unter einer Dauerinfusion häufiger schwerwiegende Leukopenie, Diarrhö, Mukositis und Hand-Fuß-Syndrom auf [32–37]. Ein verbessertes Ansprechen hinsichtlich stabiler Erkrankung (*stable disease*) und Gesamtüberleben (overall survival, OS) wurde ab einer Ziel-AUC von etwa 30 mg·h/L für eine 5-tägige Dauerinfusion [36, 38, 39], von 20 mg·h/L für eine 8-stündige Dauerinfusion [33] und von 8-9 mg·h/L für Bolusgaben [40] berichtet. Basierend auf diesen Ergebnissen untersuchten Gamelin et al. das Potential einer AUC-gesteuerten Dosierung für 5-FU im Vergleich zur Standarddosierung nach Körperoberfläche [17]. Die Patienten wurden mit einer 8-stündigen 5-FU-Infusion in Kombination mit Calciumfolinat behandelt, wobei die Patienten in der Kontrollgruppe 1500 mg/m<sup>2</sup> 5-FU erhielten. Der Zielbereich der 5-FU-AUC wurde zwischen 20 und 24 mg·h/L festgelegt. Mit einer pharmakinetisch gesteuerten Dosierung (Spanne: 900-3300 mg/m<sup>2</sup>) waren 94 % der Patienten im AUC-Zielbereich, wobei 68 % eine höhere und 17 % eine niedrigere Dosis erhielten. Im Vergleichsarm wurden nur von 51 % der Patienten 5-FU-Plasmakonzentrationen bestimmt. In dieser Gruppe lagen nur 8 % der Patienten im AUC-Zielbereich. Sowohl hinsichtlich Schwere und Häufigkeit von UAW als auch hinsichtlich des objektiven Ansprechens war die Gruppe der pharmakokinetisch gesteuerten Dosierung den Patienten mit Dosierung nach Körperoberfläche statistisch signifikant überlegen [17]. Da im Vergleich zur 8-stündigen 5-FU-Infusion mittlerweile Regime mit 24- oder 46-stündiger Infusion weiter verbreitet sind und die Erfahrung gezeigt hat, dass der von Gamelin et al. definierte AUC-Zielbereich zu eng hinsichtlich der intraindividuellen Variabilität ist, wurde von Kaldate et al. ein neuer Dosisalgorithmus für 5-FU entwickelt [41]. Der AUC-Zielbereich wurde auf 20-30 mg·h/L erweitert und die Stufen der Dosiserhöhung wurden etwas gemäßigt [41]. Im Gegensatz zum Dosisalgorithmus von Gamelin et al., bei dem eine Dosiserhöhung um bis zu 70 % möglich ist, empfiehlt der Dosis-

algorithmus von Kaldate et al. maximal eine Steigerung der Dosis um 30 %. Bei Kaldate et al. kann die Dosis maximal um 30 % reduziert werden, bei Gamelin et al. nur um 15 %.

### 1.3 Taxane in der Tumorthherapie

Die Geschichte der Taxane begann 1960 mit der Ausschreibung des *National Cancer Institutes* in den USA, Pflanzen auf potentiell antitumorale Substanzen zu prüfen [42]. 1971 gelang der Arbeitsgruppe um Wani et al. die Isolierung von Paclitaxel aus der Rinde der Pazifischen Eibe und dessen Strukturaufklärung [43]. Die Herstellung erfolgt heute mittels Pflanzenzellkultur [42]. 1979 wurde der Wirkmechanismus von Paclitaxel durch Horwitz et al. aufgeklärt [42, 43]. Paclitaxel agiert als Stabilisator der Mikrotubuli. Mikrotubuli sind Bestandteil des Spindelapparates, über welchen die korrespondierenden Chromosomen bei der Zellteilung getrennt werden [44, 45]. Sie bestehen aus Tubulinmolekülen, wobei sich unter normalen Bedingungen ein dynamisches Gleichgewicht zwischen Auf- und Abbau der Mikrotubuli aus den Tubulineinheiten einstellt [45]. Paclitaxel bindet reversibel und mit hoher Affinität an die  $\beta$ -Untereinheit von Tubulin der bereits aufgebauten Mikrotubuli und hemmt deren natürlichen Abbau (Depolymerisation) [45, 46]. Es entstehen atypische Mikrotubuli, die ihre Funktion bei der Zellteilung nicht mehr ausüben können. Infolgedessen kann der Zellteilungsvorgang entweder extrem verlängert oder nicht beendet werden, was bis zum Zelltod führen kann [44, 45]. 1983 erfolgte die erste Prüfung von Paclitaxel am Menschen [47]. In Deutschland wurde Paclitaxel 1993 unter dem Handelsnamen Taxol® zugelassen [48]. Paclitaxel wurde zunächst in der Indikation Ovarialkarzinom nach Versagen einer Standardtherapie mit platinhaltigen Arzneistoffen zugelassen [47]. Neben Paclitaxel wurden mittlerweile zwei weitere Taxane, Docetaxel und Cabazitaxel, in Deutschland zugelassen, die beide semisynthetisch hergestellt werden [42, 49]. Der Wirkmechanismus ist für alle Taxane einheitlich. Docetaxel wurde 1985 aus den Nadeln der Europäischen Eibe synthetisiert. Bereits fünf Jahre später begann die klinische Prüfung. Zugelassen wurde Docetaxel 1995 unter dem Handelsnamen Taxotere® für die Behandlung des Mammakarzinoms nach Versagen einer Behandlung mit Anthrazyklinen [47]. Docetaxel hat eine 1,8-fach höhere Affinität zur Taxanbindungsstelle und stabilisiert die Mikrotubuli in höherem Maße als Paclitaxel [45]. Cabazitaxel (Jevtana®) wurde 2011 für die Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom in Kombination mit Prednison

oder Prednisolon zugelassen [50]. Im Gegensatz zu Docetaxel und Paclitaxel, deren Wirkung durch die hohe Affinität zu P-Glykoprotein begrenzt ist, ist Cabazitaxel ein schlechtes Substrat für diese Effluxpumpe [51]. Daher ist Cabazitaxel für Patienten indiziert, die bereits mit Docetaxel vorbehandelt wurden und auf diesen Arzneistoff nicht mehr ansprechen [51].

### 1.3.1 Paclitaxel

Paclitaxel (Abb. 1.3) wurde zunächst als *Secondline*-Therapie für Patienten mit Ovarialkarzinom nach Versagen einer Behandlung mit platinhaltigen Arzneistoffen zugelassen. Die Zulassung wurde im Laufe der Jahre um folgende Indikationen erweitert: *Firstline*-Therapie des Ovarialkarzinoms, Mammakarzinom, fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC) und AIDS-assoziiertes Kaposi-Sarkom [48].

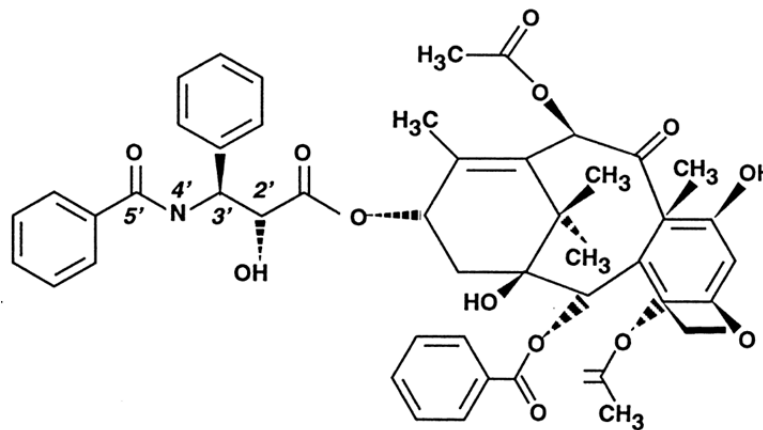


Abb. 1.3: Chemische Struktur von Paclitaxel [46]

Paclitaxel wird meist als 3-wöchentliche Dauerinfusion über drei Stunden mit einer Dosis von 175 mg/m<sup>2</sup> verabreicht [48, 52]. Neben der 3-wöchentlichen Gabe kann Paclitaxel auch wöchentlich über eine Stunde infundiert werden, wobei in diesen Fällen meist eine Dosis von 80 mg/m<sup>2</sup> verwendet wird [52]. Es wurde postuliert, dass eine wöchentliche Paclitaxelgabe durch Reduktion des Tumorwachstums zwischen den Zyklen die Antitumoraktivität und den antiangiogenen Effekt von Paclitaxel erhöhen kann [53]. Dies wird unter anderem darauf zurückgeführt, dass durch die wöchentliche Gabe häufiger zytotoxische Konzentrationen erreicht werden und somit die Proliferation der Tumorzellen stärker gehemmt wird im Vergleich zur 3-wöchentlichen Gabe [52]. Des Weiteren wurde in einer Meta-Analyse von zehn

randomisierten Studien gezeigt werden, dass die wöchentliche Paclitaxelgabe ein günstigeres Toxizitätsprofil hinsichtlich Myelosuppression und Neuropathie aufweist als die 3-wöchentliche Infusion [54]. In der Therapie des fortgeschrittenen NSCLC war die Behandlung mit Carboplatin und wöchentlicher Paclitaxeldosis von 100 mg/m<sup>2</sup> genauso wirksam wie die Kombination aus Carboplatin und einer 3-wöchentlichen Paclitaxeldosis von 200 mg/m<sup>2</sup> [55], jedoch mit einer geringeren Inzidenz an Chemotherapie-induzierter peripherer Neuropathie (CIPN) [55–57]. Bei Brustkrebspatienten war das wöchentliche Paclitaxelregime der 3-wöchentlichen Gabe sowohl im adjuvanten Bereich [58] als auch in metastasierten Situationen [59] hinsichtlich der Antitumoraktivität überlegen. Aufgrund seiner einfachen, kurzen Verabreichung und dem günstigen klinischen Profil ist das wöchentliche Paclitaxelregime in letzter Zeit immer beliebter geworden.

Als dosislimitierende UAW können unter einer Paclitaxeltherapie sensorische Neuropathie und Myelosuppression auftreten [46, 52]. Die Knochenmarksuppression, dabei vor allem Neutropenie, ist die häufigste schwerwiegende Nebenwirkung [48]. Der Anteil an schwerer Neutropenie bei NSCLC-Patienten, die 3-wöchentlich 200 mg/m<sup>2</sup> Paclitaxel in Kombination mit Carboplatin AUC 6 mg·min/mL erhielten, lag zwischen 13 und 39 % [60–63]. Das Ausmaß der Neutropenie ist von der Infusionsdauer abhängig. Bei einer Paclitaxeldosis von 175 mg/m<sup>2</sup> verabreicht über 24 Stunden erleiden 89 % der Patienten eine schwere Neutropenie im Gegensatz zu 37 % bei einer 3-stündigen Infusion der gleichen Dosis [52]. Für eine einwöchentliche 1-stündige Paclitaxelinfusion wird schwere Neutropenie in 22 % der Patienten berichtet [64]. Aus diesem Grund wird eine 24-stündige Infusion von Paclitaxel derzeit meist nicht mehr angewendet [52]. Eine Neutropenie entwickelt sich meist 8-10 Tage nach Therapiebeginn. Besserung tritt in der Regel bereits ab Tag 15-21 auf [44]. Im Fall einer schweren Neutropenie kann der Einsatz von Granulozyten-Koloniestimulierendem Faktor (G-CSF) in Erwägung gezogen werden. Periphere Neuropathie ist die wichtigste nicht-hämatologische UAW unter einer Paclitaxeltherapie [65]. Eine Neuropathie kann bereits 24-72 Stunden nach Therapiebeginn unter höheren Dosen (> 250 mg/m<sup>2</sup>) auftreten. Unter normaler Dosierung (135-250 mg/m<sup>2</sup>) tritt diese UAW allerdings meist erst nach mehreren Zyklen auf [44]. Weiterhin werden in der Fachinformation Alopezie, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Mukositis, Hypotonie, Arthralgie, Myalgie und leichte Überempfindlichkeitsreaktionen in Form von Flush und Hautausschlag als sehr häufige UAW ( $\geq 1/10$ ) deklariert [48]. Da Paclitaxel sehr schlecht wasserlöslich ist, wird in Taxol® und dessen Generika das Tensid

Cremophor® EL (Polyoxyethylenglykolrizinolat) zur Solubilisierung genutzt. Neben den löslichkeitsverbessernden Eigenschaften ruft Cremophor® EL allerdings häufig Überempfindlichkeitsreaktionen hervor. Diese können als Folge einer IgE-vermittelten Histaminausschüttung in Form von Flush, Dyspnoe, Bronchospasmen oder Hypotension auftreten [52]. Um diese Überempfindlichkeitsreaktionen zu vermeiden, werden Patienten mit Steroiden, H<sub>1</sub>- und H<sub>2</sub>-Antihistaminika vorbehandelt (Tab. 1.1) [48]. Weiterhin werden für Cremophor® EL nephro- und neurotoxische Eigenschaften beschrieben [66].

Tab. 1.1: Prämedikation zur Prophylaxe von Überempfindlichkeitsreaktionen vor einer Paclitaxelinfusion [48]

Arzneistoff	Dosis	Anwendungszeitpunkt vor Paclitaxelgabe
Dexamethason	20 mg* per oral (p.o.)	6 bis 12h (p.o.)
	oder intravenös (i.v.)	30 bis 60 min (i.v.)
Diphenhydramin**	50 mg i.v.	30 bis 60 min
Cimetidin oder	300 mg i.v.	30 bis 60 min
Ranitidin	50 mg i.v.	

\*8-20 mg bei Kaposi-Sarkom-Patienten; \*\*oder ein vergleichbares Antihistaminikum, z. B. Chlorphenamin

Neben der Paclitaxelformulierung mit Cremophor® EL ist seit 2008 mit Abraxane® eine neue Formulierung für die Indikationen Mammakarzinom, Adenokarzinom des Pankreas und NSCLC in Deutschland zugelassen [67]. Abraxane® enthält Paclitaxel, das an Albuminnanopartikel gebunden ist. Diese Nanopartikel sind wasserlöslich, sodass auf ein Tensid, wie das allergene Cremophor® EL, verzichtet werden kann. Dadurch konnte das Sicherheitsprofil im Vergleich zu den üblichen, tensidhaltigen Paclitaxelformulierungen verbessert werden [68]. Eine Prämedikation mit Steroiden und Antihistaminika ist für Abraxane® nicht notwendig [67].

Paclitaxel weist eine nichtlineare Kinetik auf, was auf das Tensid Cremophor® EL zurückzuführen ist [69]. Ab einer bestimmten Tensidkonzentration wird Paclitaxel mizellar im Plasma eingeschlossen. Je höher die Paclitaxeldosis bzw. je kürzer die Infusionsdauer, desto höher ist die Tensidkonzentration. Mit steigenden Tensidkonzentrationen werden mehr Emulgatormizellen gebildet, wodurch die für die Wirkung entscheidende ungebundene Fraktion von Paclitaxel als auch die Clearance



sinkt. Da mit längeren Infusionszeiten die Tensidbelastung geringer ist, steigt der ungebundene Anteil von Paclitaxel an, was ein möglicher Grund für die häufigeren schweren Neutropenien einer 24-stündigen Infusion sein könnte [69]. Im Gegensatz zu den Paclitaxelformulierungen mit Cremophor® EL weist Abraxane® eine lineare Pharmakokinetik auf [70]. Paclitaxel wird vorwiegend hepatisch über Cytochrom P450 (CYP)-Isoenzyme metabolisiert und biliär eliminiert [48]. Sowohl der über CYP2C8 gebildete Hauptmetabolit 6- $\alpha$ -Hydroxy-Paclitaxel, als auch der Metabolit 3'-p-Hydroxyphenyl-Paclitaxel sind weniger zytotoxisch als die Muttersubstanz [69].

In mehreren klinischen Untersuchungen wurde sowohl ein Zusammenhang zwischen der Zeit über einer Paclitaxelplasmakonzentration von  $0,05 \mu\text{M}$  ( $T_{c>0,05\mu\text{M}}$ ) und dem Auftreten von schwerer Neutropenie (Grad 3 und 4 Neutropenie) [71–74] als auch von Neuropathie [75, 76] bei Krebspatienten berichtet. In der Untersuchung von Jörger et al. bei Ovarialkarzinompatientinnen, die eine Paclitaxeldosis von  $175 \text{ mg/m}^2$  über drei Stunden erhielten, lag die mittlere  $T_{c>0,05\mu\text{M}}$  bei 61,4 Stunden. Bei Patienten mit schwerer Neutropenie war die Paclitaxel- $T_{c>0,05\mu\text{M}}$  signifikant höher als bei Patienten mit milder oder keiner Neutropenie (Mittelwerte: 74,1 versus 50,3 Stunden) [71]. Gianni et al. deckten 1995 erstmals bei Paclitaxeldosen von  $135\text{--}225 \text{ mg/m}^2$ , verabreicht als 3- und 24-stündige Infusion, einen Zusammenhang zwischen der  $T_{c>0,05\mu\text{M}}$  von Paclitaxel und einer Neutropenie auf [73]. Bei einer  $T_{c>0,05\mu\text{M}} \geq 24$  Stunden litten 75 % der Patienten unter schwerer Neutropenie, bei einer  $T_{c>0,05\mu\text{M}} < 24$  Stunden nur 15 % der Patienten [73]. Die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Paclitaxel- $T_{c>0,05\mu\text{M}}$  und dem logarithmierten Nadir der absoluten Neutrophilenzahl (ANC) ergab einen  $T_{c>0,05\mu\text{M}}$ -Grenzwert von etwa 30 Stunden, ab dem schwere Neutropenien auftraten [72]. Paclitaxel wurde in dieser Studie in einer feststehenden Dosierung von  $360 \text{ mg}$  über drei Stunden infundiert [72]. In Zusammenarbeit mit unserer Arbeitsgruppe wurde ein Dosialgorithmus für Paclitaxel entwickelt, der mittels TDM eine individuelle Dosierung basierend auf der  $T_{c>0,05\mu\text{M}}$  ermöglicht [77]. Unter Berücksichtigung der zuvor genannten Publikationen wurde für den Dosialgorithmus ein  $T_{c>0,05\mu\text{M}}$ -Zielbereich zwischen 26 und 31 Stunden definiert [77]. Dieser Dosialgorithmus wurde in der prospektiven, randomisierten CEPAC-TDM-Studie (Central European Society for Anticancer Drug Research (CESAR) Study of Paclitaxel Therapeutic Drug Monitoring) an NSCLC-Patienten angewendet. In dieser Studie wurde das Potential einer pharmakokinetisch gesteuerten Dosisanpassung hinsichtlich der Reduktion schwerer Neutropenien untersucht [19]. Mielke et al. zeigten, dass Patienten mit peripherer Neuropathie signifikant höhere Paclitaxel- $T_{c>0,05\mu\text{M}}$  aufwiesen [76]. Patienten mit einer  $T_{c>0,05\mu\text{M}} \geq 10,6$  Stunden hatten

eine größere Wahrscheinlichkeit eine periphere Neuropathie zu entwickeln als Patienten mit einer  $T_{c>0,05\mu M} < 10,6$  Stunden [76]. Die Patienten in dieser Untersuchung erhielten Paclitaxel in einer Dosierung von 100 mg/m<sup>2</sup> über ein oder drei Stunden verabreicht [76]. Auch de Graan et al. zeigten einen signifikanten Zusammenhang zwischen Paclitaxel- $T_{c>0,05\mu M}$  und Neuropathie [75]. Untersucht wurden sowohl Patienten mit einem wöchentlichen als auch 3-wöchentlichen Paclitaxelregime. Unter der wöchentlichen Gabe nahm die  $T_{c>0,05\mu M}$  kontinuierlich mit steigendem Neutropeniegrad zu (Grad 0: 7,6 h; Grad 1: 12,9 h; Grad 2: 15,2 h) [75]. Für die 3-wöchentliche im Vergleich zur wöchentlichen Paclitaxelgabe war die  $T_{c>0,05\mu M}$  prinzipiell länger. Die  $T_{c>0,05\mu M}$  erhöhte sich von Grad 0 zu Grad 3 CIPN von 21,4 Stunden auf 29,0 Stunden [75].

### 1.3.2 Docetaxel

Docetaxel (Abb. 1.4) wurde 1995 zunächst für die Therapie des Mammakarzinoms nach Anthrazyklinversagen zugelassen. In den darauf folgenden Jahren wurden weitere Indikationen in die Zulassung aufgenommen: NSCLC, Prostatakarzinom, Adenokarzinom des Magens und Kopf-Hals-Karzinom [78]. Docetaxel wird in der Regel mit einer Dosierung von 75-100 mg/m<sup>2</sup> als einstündige Infusion alle drei Wochen verabreicht [78].

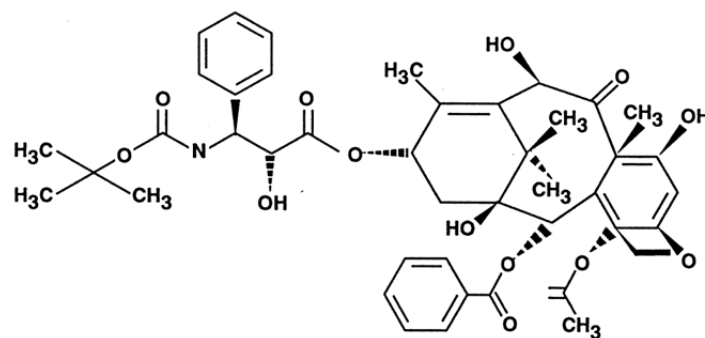


Abb. 1.4: Strukturformel von Docetaxel [46]

Neutropenie ist die dosislimitierende Toxizität unter einer Docetaxeltherapie [46]. Die Neutropenien sind dabei im Vergleich zu Paclitaxel häufig stärker ausgeprägt [52]. Der ANC-Nadir tritt meist an Tag 7 nach Beginn der Docetaxeltherapie auf [78]. Die Dauer einer Grad 4-Neutropenie beträgt meist etwa sieben Tage [78]. Neuropathien gehören ebenfalls zu den sehr häufig auftretenden UAW von Docetaxel, sind jedoch im Vergleich zu Paclitaxel wesentlich seltener [52]. Folgende sehr häufige UAW sind

weiterhin in der Fachinformation aufgeführt und sind mit den UAW von Paclitaxel vergleichbar: Alopezie, Anämie, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Mukositis, Asthenie, Myalgie, Dyspnoe und Überempfindlichkeitsreaktionen [78]. Docetaxelspezifische häufige UAW sind Hautreaktionen, Nagelveränderungen und Flüssigkeitsretention [46, 52]. Im Gegensatz zu Paclitaxel treten unter Docetaxel kaum kardiale UAW auf [46]. Wie Paclitaxel ist auch Docetaxel schlecht wasserlöslich. Als Emulgator wird jedoch nicht Cremophor® EL, sondern Polysorbat 80 verwendet [46]. Da Überempfindlichkeitsreaktionen dennoch nicht ausgeschlossen werden können, wird Dexamethason 8 mg peroral zweimal täglich für drei Tage als Prämedikation verabreicht, beginnend einen Tag vor der Docetaxelgabe [78]. Docetaxel besitzt im Vergleich zu Paclitaxel eine etwas bessere Löslichkeit [79]. Polysorbat 80 dient daher in der Docetaxelformulierung nicht als Mizellbildner, sondern nur als Solubilisator [79], wodurch Docetaxel eine lineare Pharmakokinetik aufweist [46, 69]. Wie Paclitaxel wird Docetaxel auch vor allem über Leber und Galle ausgeschieden. Die vornehmlich über CYP3A4 und CYP3A5 gebildeten Metaboliten sind wie bei Paclitaxel weniger aktiv oder gänzlich inaktiv [46, 69].

Für Docetaxel wurde in mehreren Untersuchungen ein Zusammenhang zwischen der Docetaxel-AUC bzw. -clearance und dem Auftreten von Neutropenie oder febriler Neutropenie gezeigt [80–84]. Eine 50 %-ige Reduktion der Docetaxelclearance war beispielsweise mit einer 430 %-igen bzw. 300 %-igen Erhöhung der Wahrscheinlichkeit für Grad 4-Neutropenie bzw. febriler Neutropenie assoziiert [80]. Selbst eine 25 %-ige Reduktion der Docetaxelclearance ging mit einem 150 %-igen Anstieg der Wahrscheinlichkeit für febrile Neutropenie verbunden [80]. Für NSCLC-Patienten wurde die Docetaxel-AUC als unabhängiger prognostischer Faktor für die Zeit bis zur Progression postuliert [80, 81]. Bisher wurde noch keine eindeutige Grenze für den Zielbereich der Docetaxel-AUC definiert [18]. Engels et al. berechneten daher eine gewichtete, mittlere Ziel-AUC aus publizierten Docetaxel-Pharmakokinetik-Studien. Daraus ergab sich eine Ziel-AUC von 4,90 mg·h/L [18]. Die Autoren führten anschließend eine pharmakokinetisch gesteuerte Dosisanpassung für Docetaxel durch. Mit Hilfe der AUC-gesteuerten Dosisanpassung konnte die interindividuelle Variabilität der AUC um 35 % reduziert werden [18].

## 1.4 Pharmakokinetische und pharmakodynamische Datenanalyse

Für die Auswertung pharmakokinetischer Daten können unterschiedliche Methoden verwendet werden. Bei datenreichen Konzentrations-Zeit-Profilen kann eine nicht-kompartimentelle Analyse (NCA) durchgeführt werden. Im abfallenden Kurvenverlauf kann aus der terminalen Steigung die terminale Eliminationsgeschwindigkeitskonstante individuell für jeden Patienten bestimmt werden. Die Arzneistoffexposition wird als Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (Area under the curve, AUC) mit Hilfe der Trapezregel berechnet. Aus diesen, direkt aus dem Konzentrations-Zeit-Verlauf ermittelten Parametern, lassen sich anschließend weitere individuelle pharmakokinetische Parameter bestimmen [7]. Im Gegensatz zur NCA wird bei der kompartimentellen Datenanalyse der menschliche Körper in verschiedene Kompartimente eingeteilt, die allerdings selten physiologischen Geweben zuzuordnen sind [85]. Der Konzentrations-Zeit-Verlauf wird bei dieser Methode mit Hilfe eines pharmakokinetischen Modells mit mathematischen Gleichungen beschrieben. Durch das Zugrundelegen eines Modells werden insgesamt weniger Datenpunkte pro Patient im Vergleich zur NCA benötigt. Des Weiteren lassen sich Konzentrations-Zeit-Verläufe, z.B. bei unterschiedlichen Dosierungen, mit Hilfe des entsprechenden Modells vorhersagen [7].

Bei der pharmakodynamischen Datenanalyse versucht man, ebenfalls mit mathematischen Gleichungen, den Zusammenhang zwischen Arzneistoffkonzentration und auftretenden Effekten zu beschreiben. Bei einer rezeptorvermittelten Wirkung wird dieser Zusammenhang z.B. durch ein  $E_{\max}$ -Modell dargestellt [7]. Aber auch komplexere semiphysiologische Modelle, z.B. zur Beschreibung der Myelosuppression nach Chemotherapie [86], existieren bereits. Für die Modellierung kategorialer pharmakodynamischer Daten wird häufig eine logistische Regression unter Verwendung von Logit-Modellen durchgeführt [87]. Werden pharmakokinetische und pharmakodynamische Modelle miteinander verknüpft, lässt sich der Effekt-Zeit-Verlauf beschreiben.

### 1.4.1 Populationspharmakokinetik

Die im vorherigen Abschnitt genannten Möglichkeiten der pharmakokinetischen Datenanalyse beziehen sich auf die Auswertung individueller Patienten. Mit Hilfe der Populationspharmakokinetik können die typischen pharmakokinetischen Parameter einer Population und deren Verteilung bestimmt werden. Da Daten einer Vielzahl an

Patienten zusammen ausgewertet werden, können durch die Populationspharmakokinetik Einflussfaktoren, sogenannte Kovariaten, auf die pharmakokinetischen Parameter identifiziert und quantifiziert werden, wie z.B. Alter oder Geschlecht, um beispielsweise Dosierungen für unterschiedliche Patientengruppen festzulegen. Die populationspharmakokinetische Analyse kann mit verschiedenen Methoden durchgeführt werden. Die Zwei-Stufen-Methode bietet für datenreiche Situationen die Möglichkeit, typische pharmakokinetische Parameter einer Population und deren Streuung zu bestimmen. Zunächst werden in einem ersten Schritt für jeden Patienten die individuellen pharmakokinetischen Parameter bestimmt. Im zweiten Schritt werden anschließend daraus mit Hilfe der deskriptiven Statistik die mittleren, typischen pharmakokinetischen Parameter und deren Varianz bzw. der Median mit entsprechenden Perzentilen bestimmt [85]. Darauf aufbauend kann, z.B. mit Regressionsmethoden, der Einfluss verschiedener Kovariaten getestet werden. Eine weitere Methode der populationspharmakokinetischen Datenanalyse stellt die nichtlineare Modellierung mit Hilfe gemischter Effekte (NLME) dar, die meist mit der Software NONMEM® (NONlinear Mixed-Effect Modelling) durchgeführt wird. Diese Methode bietet den Vorteil, dass sie auch in datenarmen Situationen genutzt werden kann. Dabei werden simultan sowohl die typischen pharmakokinetischen Parameter bestimmt, als auch deren Verteilung. Mit den mittels NLME entwickelten populationspharmakokinetischen Modellen können durch eine Bayes-Abschätzung in datenarmen Situationen individuelle pharmakokinetische Parameter abgeschätzt werden [88, 89]. Bei der Bayes-Methode werden publizierte typische pharmakokinetische Parameter einer Population und deren Verteilung als A-priori-Information zusammen mit den individuell gemessenen Arzneistoffkonzentrationen genutzt, um individuelle empirische Bayes-Schätzwerte (EBE) der pharmakokinetischen Parameter zu erhalten [90]. Je mehr Messpunkte pro Patient vorliegen, desto geringer ist der Einfluss der Erfahrungswerte (typische pharmakokinetische Parameter) auf die A-posteriori-Wahrscheinlichkeit der individuell abgeschätzten Parameter. Diese Methode besitzt den Vorteil, dass nur wenige Plasmaproben pro Patient notwendig sind, um valide individuelle Abschätzungen der pharmakokinetischen Parameter zu erhalten [88, 90].

### 1.4.2 Pharmakokinetische Modelle zur Dosisanpassung

Wie in Kap. 1.1.2 beschrieben, ist neben der Dosisanpassung z.B. nach Körpergewicht, Alter oder Nierenfunktion vor allem auch das TDM ein wichtiger Ansatz zur pharmakokinetischen Dosisanpassung. Die gemessene Arzneistoffkonzentration und die Vorgabe eines therapeutischen Bereichs erlauben zwar Hinweise, ob die nächste Dosis des Arzneistoffs reduziert oder erhöht werden sollte, allerdings bleibt für den behandelnden Arzt fraglich, in welchem konkreten Ausmaß die Dosisanpassung erfolgen soll. Um eine Dosisanpassung von Arzneistoffen im klinischen Alltag zu ermöglichen, sind derzeit einige TDM-Software-Programme verfügbar [91]. Als Goldstandard nutzen die meisten Software-Pakete die Bayes-Methode, um die individuellen pharmakokinetischen Parameter in diesen Programmen abzuschätzen [91]. Durch den Bayes-Ansatz ist eine Dosisanpassung mit wenigen individuellen Arzneistoffkonzentrationen möglich. Die Auswahl der in der erhältlichen TDM-Software hinterlegten Arzneistoffe ist meist limitiert und umfasst in der Regel Arzneistoffgruppen, für die ein TDM empfohlen wird, wie z.B. Aminoglykoside, herzwirksame Glykoside, Immunsuppressiva oder Antiepileptika [7]. In den Bibliotheken vieler Programme sind ausschließlich einfache Kompartiment-Modelle hinterlegt, die analytisch gelöst werden können. Komplexe PK- bzw. PK/PD-Modelle, die auf Differentialgleichungen beruhen, können in den verfügbaren TDM-Programmen aufgrund technischer Limitationen kaum angewendet werden. NONMEM® ist die am häufigsten verwendete Software für populationspharmakokinetische Analysen und bietet die Möglichkeit auch mit komplexen PK- oder PK/PD-Modellen Dosisanpassungen durchzuführen. Beispielsweise sind für Paclitaxel [77, 92], Carboplatin [93], Tacrolimus [94], Ciclosporin [95], Lopinavir/Ritonavir [96] oder Val-/Ganciclovir [97] pharmakokinetische Modelle mit NONMEM® zur Dosisanpassung entwickelt worden. Nachteil von NONMEM® ist allerdings die relativ komplexe, wenig intuitive Bedienung. Die meisten Kliniker sind mit der Handhabung von NONMEM® nicht vertraut. Um eine Dosisanpassung in der Praxis zu ermöglichen, ist ein Transfer der Modelle in eine benutzerfreundliche Umgebung notwendig. Excel® hat, neben seiner einfachen Bedienbarkeit, den Vorteil, dass es eine bekannte und weit verbreitete Software ist. Gleichzeitig bietet es aber auch Flexibilität zur Implementierung komplexerer PK- bzw. PK/PD-Modelle. Für einige Arzneistoffe, wie z.B. Paclitaxel [98], Busulfan [99], Tacrolimus [100] und Etoposid [101] wurden bereits Excel®-Dosierungsrechner für die Anwendung im klinischen Alltag entwickelt.

## 2. Zielsetzung

Trotz fehlender Evidenz werden derzeit die meisten Zytostatika immer noch basierend auf der Körperoberfläche dosiert. Ziel dieser Arbeit war es, mit einem rationaleren, pharmakokinetisch gesteuerten Ansatz individuelle Dosisanpassungen für Fluorouracil, Paclitaxel und Docetaxel zu ermöglichen, um somit das Nutzen-Risiko-Verhältnis dieser Arzneistoffe zu verbessern. Für Docetaxel und Fluorouracil wurde dabei die AUC, für Paclitaxel die  $T_{c>0,05\mu M}$  als Zielgröße für die Dosisanpassung verwendet. Mit Hilfe entwickelter populationspharmakokinetischer Modelle wurden reduzierte Probenentnahmeschemata erstellt, um eine praktikable TDM-gesteuerte Dosisanpassung im klinischen Alltag zu ermöglichen. Zudem sollten benutzerfreundliche Dosierungsrechner auf der Basis von Excel® entwickelt werden.

Teile dieser Arbeit wurden in internationalen wissenschaftlichen Journalen publiziert:

Kraff S, Lindauer A, Joerger M, Salamone SJ, Jaehde U. Excel®-Based Tool for Pharmacokinetically-Guided Dose Adjustment of Paclitaxel. *Ther Drug Monit* 2015; 37: 725-32.

Kraff S, Nieuweboer AJM, Mathijssen RHJ, Baty F, de Graan AJ, van Schaik RHN, Jaehde U, Joerger M. Pharmacokinetically-based dosing of weekly paclitaxel to reduce drug-related neurotoxicity based on a single sample strategy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015; 75: 975-83.





### **3. Material und Methoden**

#### **3.1 Klinische Studien**

##### **3.1.1 Fluorouracil**

Im Rahmen dieser Arbeit wurden 5-FU-Konzentrationsmessungen aus acht unterschiedlichen klinischen Untersuchungen für die pharmakokinetische Datenanalyse verwendet. Die vorhandenen Plasmakonzentrationen von 5-FU wurden sowohl in klinischen Studien (Zentren: Essen 1, Essen 2, Bonn 1 [102], Bonn 2 [103], Köln 1 [104], St. Gallen [105]) als auch während ambulanter Behandlungen in onkologischen Praxen (Zentren: Köln 2, Berlin) erhoben. Für die klinischen Studien lagen jeweils positive Voten der zuständigen Ethikkommission vor. Der pharmakokinetischen Datenauswertung hat jeder Patient mit einer schriftlichen Einwilligungserklärung zugestimmt. Im folgenden Abschnitt werden die verabreichten Chemotherapieregime und behandelten Tumorentitäten in den einzelnen Zentren im Detail vorgestellt.

##### **3.1.1.1 Studienpopulation**

Insgesamt wurden 148 Patienten unter 5-FU-Therapie in die pharmakokinetische Datenanalyse dieser Arbeit aufgenommen (Tab. 3.1). Der Anteil der Frauen lag bei 36 %. Die demographischen Daten der Gesamtpopulation und der einzelnen Studien sind in Tab. 3.1 dargestellt. 5-FU wurde sowohl über 24, 46, 96 als auch über 120 Stunden infundiert, wobei die Mehrzahl der Patienten eine 46 h-Infusion erhielt (Tab. 3.1). Der Median der 5-FU-Dosis in der Gesamtpopulation lag bei 2300 mg/m<sup>2</sup> (Tab. 3.1). Die Mediane der 5-FU-Dosen getrennt nach Infusionszeit sind in Tab. 3.2 angegeben. 35 Patienten erhielten unmittelbar vor der 5-FU-Dauerinfusion zusätzlich eine 5-FU-Bolusgabe, jedoch ausschließlich in den Zentren St. Gallen, Köln 2 und Berlin. Der Median der 5-FU-Bolusdosen lag bei 750 mg mit einer Spanne von 340 bis 900 mg. Die Anzahl der 5-FU-Infusionen reichte von einer bis sieben Dosen pro Patient.

Tab. 3.1: Demographische Daten der 5-FU-Studienpopulation, angegeben als Median (Spanne).

	n	Geschlecht (f/m)	Alter [Jahre]	KOF [m <sup>2</sup> ]	Dosis 5-FU-Infusion [mg/m <sup>2</sup> ]	Infusions- dauer [h]	
Gesamt- population	148	53/95	61 (29-82)	1,9 (1,4-2,4)	2300 (500-5000)	33 % 47 % 3 % 17 %	24 46 96 120
Essen 1	27	9/18	61 (35-76)	1,9 (1,6-2,3)	2400 (1000-2800)	100 %	24
Essen 2	27	10/17	60 (29-76)	1,9 (1,5-2,3)	2400 (1800-3000)	100 %	46
Bonn 1	21	10/11	63 (44-78)	1,8 (1,5-2,2)	2000 (1200-4000)	57 % 24 % 19 %	24 46 96
Bonn 2	8	5/3	70 (50-82)	1,7 (1,5-2,2)	2000 (1400-2500)	100 %	24
Köln 1	24	5/19	61 (37-71)	1,9 (1,5-2,4)	4500 (3200-5000)	100 %	120
St. Gallen	31	10/21	63 (31-81)	1,9 (1,6-2,2)	2200 (1200-2700)	100 %	46
Köln 2, Berlin	10	4/6	65 (45-75)	1,9 (1,4-2,1)	1200 (500-2300)	20 % 60 % 10 % 10 %	24 46 96 120

f: weiblich; m: männlich; n: Patientenzahl; KOF: Körperoberfläche

Tab. 3.2: Median der 5-FU-Dosen getrennt nach Infusionszeit für die Gesamtpopulation

	Anzahl Patienten	Median 5-FU-Dosis [mg/m <sup>2</sup> ] (Spanne)
24 h-Infusion	48	2000 (500-2800)
46 h-Infusion	70	2400 (600-3000)
96 h-Infusion	5	4000 (1800-4000)
120 h-Infusion	25	4500 (1600-5000)

### Essen 1

Die Daten der 27 Patienten stammen aus einer Dosisescalationsstudie (*Study 1694IL/0028. An open label non-comparative single center phase I dose escalation pilot study of TOMUDEX® (ZD1694) and 5-Fluorouracil (5-FU) in advanced or metastatic colorectal cancer*) von 5-FU und Raltitrexed (Tomudex®), die zwischen 1996 und 1998 am Universitätsklinikum Essen durchgeführt wurde. Ziel der Studie war die Bestimmung der maximal tolerierten Dosis von 5-FU bei einer Kombination mit Raltitrexed und deren gemeinsame Antitumoraktivität bei Patienten mit fortgeschrittenem Kolorektalkarzinom. Des Weiteren wurde die Wirkung von Raltitrexed auf die Pharmakokinetik von 5-FU untersucht. Jeder Patient erhielt über vier Wochen eine wöchentliche 5-FU-Infusion von 24 Stunden (Tab. 3.1). Die Dosisescalation begann mit 1200 mg/m<sup>2</sup> und endete bei 2800 mg/m<sup>2</sup>. Raltitrexed wurde mit einer Dosis von 2,6 bis 3 mg/m<sup>2</sup> an Tag 7 und 28 als 15-minütige Infusion 30 Minuten vor der 5-FU-Infusion verabreicht. Die Pharmakokinetik von 5-FU wurde ausschließlich an Tag 0 (ohne Einfluss von Raltitrexed) und an Tag 7 (unter dem Einfluss von Raltitrexed) untersucht. Calciumfolinat war als Begleitmedikation nicht erlaubt. Die Patienten erhielten prophylaktisch Antiemetika, jedoch keine 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten.

### Essen 2

Zudem wurden weitere 27 Patienten aus einer zweiten klinischen Studie am Universitätsklinikum Essen (*Interpersonelle Variabilität der 5-Fluorouracil (5-FU) Konzentration im Blut; Untersuchung zur Eignung der Konzentrationsbestimmung von 5-FU in der klinischen Routine*) in die Datenanalyse aufgenommen. Es handelte sich um eine Untersuchung zur Eignung der Konzentrationsbestimmung von 5-FU in der klinischen Routine, die von 2009 bis 2011 durchgeführt wurde. Ziel der Studie war die Bewertung der interindividuellen Variabilität von 5-FU-Plasmakonzentrationen. Weiterhin wurde untersucht, ob eine Korrelation zwischen individuellen 5-FU-Konzentrationen und klinischen Parametern, wie z.B. Toxizität, Effektivität und Lebensqualität besteht. Eingeschlossen wurden Patienten jeder Tumorentität, die mit dem modifizierten FOLFOX 6-Regime behandelt wurden. Dieses umfasste eine 2-stündige Infusion von 100 mg/m<sup>2</sup> Oxaliplatin (Tag 1), 400 mg/m<sup>2</sup> Calciumfolinat i.v. zwei Stunden vor der Oxaliplatingabe und 2400-3000 mg/m<sup>2</sup> 5-FU als 46 h-Infusion (Tag 1), jedoch keine 5-FU-Bolusgabe. Die Zyklusdauer betrug zwei Wochen. Jeder Patient erhielt bis zu sieben Zyklen dieses Regimes.

*Bonn 1*

Am Universitätsklinikum Bonn, im Centrum für Integrierte Onkologie (CIO), und im Johanniter Krankenhaus Bonn wurde von September 2010 bis Februar 2011 eine klinische Studie durchgeführt, um die Praktikabilität eines TDM für 5-FU im klinischen Alltag zu untersuchen [102]. 21 Patienten wurden in die pharmakokinetische Analyse dieser Arbeit eingeschlossen (Tab. 3.1). Die Patienten erhielten bis zu fünf Dosen einer 5-FU-basierten Chemotherapie, verabreicht als 24, 46 oder 96 h-Infusion (Tab. 3.1), wobei die 24 h-Infusion wöchentlich, die 46 h-Infusion 2-wöchentlich und die 96 h-Infusion 3-wöchentlich verabreicht wurden. Die eingeschlossenen Patienten litten an Kopf-Hals-, Magen-, Kolon- oder Rektum-Karzinomen. In verschiedenen Kombinationen wurden Folinat, Carboplatin, Cisplatin, Oxaliplatin, Irinotecan, Bevacizumab oder Cetuximab als zusätzliche Medikation verabreicht.

*Bonn 2*

Weitere in die Datenanalyse dieser Arbeit aufgenommenen acht Patienten stammen aus der C-II-009-Studie, die von der Central European Society for Anticancer Drug Research - EWIV (CESAR) von Juli 2012 bis September 2014 durchgeführt wurde [103]. Es handelt sich um eine einarmige, prospektive Phase-IV-Studie bei Patienten mit metastasierten kolorektalen Karzinomen. Untersucht wurde, ob mittels pharmakokinetischer Dosisanpassung von 5-FU die in der Literatur als wirksam beschriebene Ziel-AUC von 20-30 mg·h/L erreicht werden kann [103]. Der in der C-II-009-Studie verwendete Algorithmus zur Dosisanpassung ist in Tab. 3.3 dargestellt [106]. Zusätzlich zur 5-FU-Chemotherapie war die Gabe von Oxaliplatin, Bevacizumab oder Cetuximab erlaubt [106]. Die Daten der acht Patienten stammen ausschließlich aus dem Johanniter Krankenhaus Bonn, einem der sechs Studienzentren der C-II-009-Studie (Zentren: Leer, München, Regensburg, Würzburg, Nürnberg, Bonn) [103]. Jeder Patient erhielt ambulant bis zu sechs Dosen 5-FU als wöchentliche 24 h-Infusion.

Tab. 3.3: Algorithmus der C-II-009-Studie zur pharmakokinetischen Dosisanpassung von 5-FU [106]. Die Änderung der Dosis bezieht sich auf den Folgezyklus.

AUC im vorangegangenen Zyklus [mg·h/L]	Änderung der Dosis [%]
> 40	-30
37 - 40	-25
34 - 37	-20
30 - 34	-10
Zielbereich 20 - 30	Keine Änderung
17 - 20	+10
14 - 17	+20
8 - 14	+25
< 8	Wiederholung der vorherigen Dosis, um eventuelle Fehler auszuschließen Falls wiederholt AUC < 8: Dosisanstieg um 30 %

AUC: Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

#### Köln 1

Die Daten wurden in einer klinischen Studie des Universitätsklinikums Köln erhoben, die die Ursachen der Variabilität in Pharmakokinetik und Toxizität von 5-FU mittels Phäno- und Genotypisierung untersuchte [104]. 24 Patienten aus dieser Studienpopulation wurden in die pharmakokinetische Datenanalyse dieser Arbeit einbezogen. Die Daten stammen aus dem Zeitraum April 2003 bis Oktober 2005. Untersucht wurden Kolorektal- und Ösophaguskarzinompatienten [104]. Patienten mit Ösophaguskarzinom wurden zusätzlich mit Cisplatin, Kolorektalkarzinompatienten zusätzlich mit einer Strahlentherapie behandelt [104]. Jeder Patient erhielt eine einmalige Dosis einer 120 h-Infusion von 5-FU.

#### St. Gallen

Die Patienten stammen aus einer klinischen Studie des Kantonsspitals St. Gallen, in der der quantitative Einfluss von anthropometrischen Patientendaten und DPD-Mutationen auf die Pharmakokinetik von 5-FU untersucht wurde [105]. Die Daten

wurden von Februar 2009 bis März 2011 erhoben [105]. In die Studie wurden Patienten mit Kolorektal-, Pankreas- und Gallengangskarzinom eingeschlossen [105]. Die 31 in die pharmakokinetische Auswertung dieser Arbeit aufgenommenen Patienten erhielten zwei Dosen einer 2-wöchentlichen 46 h-Infusion von 5-FU. 30 der 31 Patienten wurde unmittelbar vor der 5-FU-Dauerinfusion eine 5-FU-Bolusdosis (Median: 750 mg; Spanne: 500-900 mg) injiziert. Folinat, Irinotecan, Bevacizumab und Oxaliplatin waren als zusätzliche Medikation erlaubt [105].

#### *Onkologische Praxen (Köln 2, Berlin)*

Ein Kolonkarzinompatient einer onkologischen Praxis in Köln wurde in die pharmakokinetische Datenanalyse dieser Arbeit eingeschlossen. Der Patient erhielt fünf Dosen einer 2-wöchentlichen 24 h-Infusion von 5-FU. Die 5-FU-Plasmakonzentrationen wurden allerdings nur nach der ersten, dritten und fünften Dosis bestimmt. Eine 5-FU-Bolusgabe von 750 mg wurde ausschließlich vor der ersten 5-FU-Infusion injiziert. Zusätzlich zur 5-FU-Gabe wurden Folinat und Oxaliplatin verabreicht.

Aus der onkologischen Praxis des Medizinischen Versorgungszentrums Havelhöhe Berlin wurden neun Patienten in die pharmakokinetische Auswertung aufgenommen. Die Patienten litten an Kolorektal-, Appendix- und Pankreaskarzinom. 5-FU wurde als 24 h-, 46 h-, 96 h- und 120 h-Infusion verabreicht, bei fünf Patienten jeweils mit einer Bolusgabe unmittelbar vor der Infusion (Median 5-FU Bolus: 750 mg; Spanne: 340-800 mg). Folinat, Oxaliplatin oder Bevacizumab wurden bei einem Teil der Patienten als Komedikation verabreicht.

Da aus der onkologischen Praxis Köln nur Daten von einem Patienten vorhanden waren, wurden die Patientencharakteristika der Zentren Köln 2 und Berlin in Tab. 3.1 gemeinsam aufgeführt.

#### **3.1.1.2 Probenentnahme**

Die Anzahl der gemessenen 5-FU-Konzentrationen reichte von einer bis 25 Messungen pro Patient. Insgesamt waren 1593 5-FU-Konzentrationen von 148 Patienten vorhanden. Bei einigen Patienten fielen bei der Betrachtung der Daten allerdings unplausible 5-FU-Konzentrationswerte auf, z.B. große Abweichungen innerhalb der Konzentrationen im Steady-State-Bereich (in diesem Fall definiert als Zeitfenster von 2 h nach Beginn der Infusion bis zum Infusionsende) oder 5-FU-Konzentrationen, die

nach dem Infusionsende bzw. bis zu 2 h nach Infusionsbeginn deutlich über der mittleren Steady-State-Konzentration lagen. Um diese Ausreißer zu detektieren, wurden zwei unterschiedliche Verfahren verwendet, der Dixon-Ausreißertest zur Detektion von Ausreißern im Steady-State und das zweite Verfahren zur Detektion von Ausreißern vor Erreichen des Steady-States und nach Ende der Infusion. Zunächst wurden die Ausreißer im Steady-State für jeden Patienten separat mit Hilfe des Dixon-Ausreißertests bestimmt. Dieser Test hat den Vorteil, dass er auch für kleine Fallzahlen ( $n=3-10$ ) geeignet ist. In diese Analyse eingeschlossen wurden ausschließlich Patienten mit drei oder mehr 5-FU-Konzentrationen im Steady-State. Im ersten Schritt wurde mit einem zweiseitigen Dixon-Ausreißertest ( $p<0,05$ ) nach Ausreißern gesucht. Bei Detektion von Ausreißern mit einem p-Wert von  $0,05 < p < 0,1$  in dieser Analyse, wurde bei diesen Patienten anschließend ein einseitiger Dixon-Ausreißertest ( $p<0,05$ ) durchgeführt, um im speziellen Fall ausschließlich hohe bzw. niedrige Ausreißer zu detektieren. Das zweite, sich anschließende Verfahren zur Detektion von Ausreißern wurde ebenfalls für alle Patienten separat durchgeführt, bei denen drei oder mehr Konzentrationen im Steady-State lagen. Bei dieser Methode wurden Konzentrationen, die vor Beginn und nach Ende des Steady-States über den mittleren Steady-State-Konzentrationen lagen, als Ausreißer definiert, wenn diese über dem 75 %-Perzentil der individuellen Steady-State-Konzentrationen lagen.

### *Essen 1*

Bei den Patienten wurden pro Dosis zwischen acht und 25 5-FU-Konzentrationen gemessen. Pro Patient wurden mehrere Messungen sowohl in den ersten zwei Stunden der Infusion (Anstiegsphase der 5-FU-Plasmakonzentrationen), im Steady-State als auch bis 30 Minuten nach Ende der Infusion erhoben. Beispielfhaft kann folgende Probenentnahme eines Patienten aufgeführt werden: 10, 20, 30 min, 1, 7, 20, 23, 24 und 24,5 h nach Beginn der Infusion. In 12 % aller Zyklen wurden acht bis elf, in 29 % 12-15, in 47 % 16-20 und in 12 % 21-25 Proben entnommen. Insgesamt wurden 813 Proben genommen, verteilt auf 27 Patienten.

### *Essen 2*

Pro Patient wurden ein bis 13 5-FU-Plasmakonzentrationen pro Dosis bestimmt, wobei in 36,5 % aller Zyklen eine Probe, in 48,1 % 2-4 Proben, in 9,6 % 6-9 Proben und in 5,7 % 12-13 Proben entnommen wurden. Die Entnahme erfolgte zwei Stunden nach Infusionsbeginn bis Infusionsende. Nur in einem Fall wurde eine Probe eine

Stunde nach Beginn der Infusion entnommen. In den 27 Patienten wurden insgesamt 329 5-FU-Plasmakonzentrationen bestimmt.

#### *Bonn 1*

In diesem Patientenkollektiv wurde je eine 5-FU-Plasmakonzentration pro applizierter Dosis bestimmt. Die Messung erfolgte im Steady-State, d.h. in einem Fenster von zwei Stunden nach Infusionsbeginn bis kurz vor Infusionsende. Insgesamt wurden 52 Konzentrationsbestimmungen bei 21 Patienten durchgeführt.

#### *Bonn 2*

Bei den acht Patienten wurde je eine Messung der 5-FU-Konzentration pro Dosis durchgeführt. Die 5-FU-Probe wurde im Steady-State zwischen 17 h nach Infusionsbeginn und Infusionsende entnommen. Es wurden insgesamt 35 5-FU-Plasmakonzentrationen bestimmt.

#### *Köln 1*

Bei jedem der Patienten wurden mindestens drei 5-FU-Plasmakonzentrationen (36, 48 und 108 Stunden nach Beginn der Infusion) ermittelt. Zusätzlich wurden bei einigen Patienten am Ende der Infusion und 5, 30, 60 oder 90 Minuten nach Ende der Infusion Proben entnommen. Maximal wurden acht 5-FU-Konzentrationen pro Patient bestimmt. Bei 8 % der Patienten wurden drei Messungen durchgeführt, bei 21 % der Patienten vier bis fünf Messungen und bei 71 % sechs bis acht Messungen. Insgesamt wurden 143 5-FU-Plasmakonzentrationen in dieser Population ermittelt.

#### *St. Gallen*

Pro Patient wurden sechs 5-FU-Plasmakonzentrationen pro Dosis bestimmt: 15, 30, 45 Minuten, 1 und 2 Stunden nach dem Start der Infusion und am Ende der 46 h-Infusion. Bei 18 der 31 Patienten wurde eine zusätzliche 5-FU-Bestimmung 24 Stunden nach Beginn der Infusion durchgeführt. Insgesamt waren 168 5-FU-Plasmakonzentrationen bei 31 Patienten vorhanden.

#### *Onkologische Praxen (Köln 2, Berlin)*

In den onkologischen Praxen wurde eine 5-FU-Plasmakonzentration pro Patient pro Dosis im Steady-State zwischen 20 Stunden nach Beginn der Infusion und dem Infusionsende bestimmt. In dieser Population wurden insgesamt zwölf 5-FU-Messungen durchgeführt.



### 3.1.1.3 Analytik

Die analytischen Bestimmungsmethoden der 5-FU-Plasmakonzentrationen in den einzelnen Studien sind in Tab. 3.4 dargestellt. Insgesamt wurden 44 % der Proben mittels Immunoassay, 34 % mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) und 22 % mittels Flüssigkeitschromatographie-Massenspektrometrie/Massenspektrometrie (LC-MS/MS) bestimmt.

Tab. 3.4: Analytische Messmethoden zur Bestimmung der 5-FU-Plasmakonzentrationen

Zentrum	Methode
Essen 1	HPLC
Essen 2	Immunoassay
Bonn 1	Immunoassay
Bonn 2	Immunoassay
Köln 1	HPLC
St. Gallen	LC-MS/MS
Köln 2 und Berlin	Immunoassay

*HPLC: Hochleistungsflüssigkeitschromatographie; LC-MS/MS: Flüssigkeitschromatographie-Massenspektrometrie/Massenspektrometrie*

#### HPLC (Köln 1)

Für die Bestimmung der 5-FU-Konzentrationen wurden 4,5 mL Blut entnommen und in ein Heparinröhrchen überführt. Die Blutproben wurden anschließend direkt auf Eis gekühlt und für 10 Minuten bei 4 °C und 3500 rpm zentrifugiert. Bis zur Analyse wurden die gewonnenen Plasmaproben bei -80 °C gelagert. Die Bestimmung der 5-FU-Konzentrationen erfolgte mit Hilfe eines Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC)-Systems der Firma Waters (Waters 2690 Separations Module mit 996 PDA Detektor, Waters, Milford, MA, USA). Die 5-FU-Messung wurde bei einer Wellenlänge von 265 nm durchgeführt. Die LLOQ wurde bei 5 ng/mL und die mittlere Wiederfindung mit 65,2 % ermittelt. Der relative Fehler als Maß für die Richtigkeit und der Variationskoeffizient als Maß für die Präzision lagen innerhalb eines Tages im Bereich von 0 bis +5,6 % bzw. 0,34 bis 7,15 %, zwischen den Tagen bei +0,009 bis +7,8 % bzw. 0,07 bis 3,4 % [104].

### *HPLC (Essen 1)*

Es wurden jeweils 5 mL Blut in Citrat-Monovetten entnommen und sofort auf Eis gekühlt. Die Blutproben wurden bei 2000 g bei 4° C für 10 Minuten zentrifugiert. Das gewonnene Plasma wurde filtriert und direkt weiterverarbeitet. 5-FU wurde mittels Flüssig-Flüssig-Extraktion (1250 µL Filtrat mit 4-mal je 4 mL Ethylacetat) abgetrennt. Die vereinigten organischen Phasen wurden bis zur Trockene eingeengt und in Fließmittel rekonstituiert. Der Gehalt an 5-FU wurde mittels Umkehrphasen-HPLC und UV-Detektion der Firma Waters bestimmt (Waters 2690 Separations Module mit 996 PDA Detektor, Waters, Milford, MA, USA). 5-FU wurde bei einer Wellenlänge von 267,5 nm detektiert. Die LLOQ lag bei 4 ng/mL, die Wiederfindungsrate betrug > 90 %. Die Präzision (% Variationskoeffizient) dieser Methode lag bei 5 %, die Richtigkeit (% relativer Fehler) bei -7 %.

### *LC-MS/MS*

Die Plasmakonzentrationen der Patienten aus St. Gallen wurden mittels LC-MS/MS mit einem QTRAP® 4000 Tripel-Quadrupol-Massenspektrometer (AB SCIEX, Darmstadt) bestimmt [105]. Die Blutproben wurden in Heparinröhrchen gesammelt, auf Eis gelegt und anschließend zur Plasmagewinnung für fünf Minuten bei 3000 g zentrifugiert. Bis zur Analyse der 5-FU-Plasmakonzentrationen wurden die Proben bei -20 °C gelagert. Die untere Quantifizierungsgrenze (LLOQ) lag für 5-FU bei 13 ng/mL [107]. Die Präzision (% Variationskoeffizient) innerhalb eines Tages lag zwischen 2,56 und 4,28 % und zwischen den Tagen zwischen 1,95 und 6,44 % [107]. Die Richtigkeit (% relativer Fehler) schwankte innerhalb eines Tages zwischen +1,22 und +13,90 % und zwischen den Tagen zwischen +1,56 und +2,75 % [107]. Die Wiederfindungsrate betrug im Mittel 103,7 % [107].

### *Immunoassay*

Verwendet wurde ein homogener Nanopartikel-Agglutinations-Immunoassay (My5-FU™), der von der Firma Saladax (Saladax Biomedical Inc., PA, USA; US-Patent-Nr. 7.205.116) entwickelt wurde. Der Immunoassay basiert auf der Agglutination von Nanopartikeln, die sich umgekehrt proportional zur 5-FU-Konzentration in der Plasmaprobe verhält. Die Agglutination wird photometrisch im Wellenlängenbereich von 400 bis 650 nm ermittelt [108].

Für die 5-FU-Konzentrationsbestimmung konnten sowohl Ethylendiamintetraessigsäure- (EDTA) als auch Heparinröhrchen verwendet werden, wobei mindestens

2 mL Blut notwendig waren. Wurde den Blutproben kein Gimeracil als Probenstabilisator (My5-FU<sup>TM</sup> Probenstabilisator: 0,12 mg/mL Gimeracil in 30 %-iger Methanollösung [109]) beigelegt, mussten sie zur Plasmagewinnung innerhalb von 20 Minuten nach der Entnahme zentrifugiert oder unmittelbar auf Eis gekühlt und anschließend innerhalb einer Stunde zentrifugiert werden, um eine 5-FU-Degradation durch DPD zu verhindern. Gimeracil als Uracil-Derivat inhibiert irreversibel die DPD und verhindert somit die 5-FU-Degradation durch DPD. Wenn die 5-FU-Plasmakonzentrationen innerhalb von 48 Stunden bestimmt wurden, konnten die Proben bei 2-8 °C gelagert werden. Eine Bestimmung über diesen Zeitraum hinaus erforderte eine Lagerung der Plasmaproben bei -20 °C. Den meisten 5-FU-Plasmaproben wurde Gimeracil als Probenstabilisator direkt nach der Abnahme in das Entnahmegefäß beigelegt. Dadurch war eine Lagerung auf Eis oder im Kühlschrank nicht mehr notwendig und eine Zentrifugation innerhalb von 24 Stunden möglich. Die Lagerung nach der Zentrifugation war für Proben mit und ohne Probenstabilisator identisch [108]. Die nachfolgenden Validierungsdaten zum verwendeten Immunoassay wurden mit dem Beckman AU400-Analysegerät bestimmt [108]. Die untere Nachweisgrenze (LLD) und die untere Quantifizierungsgrenze von 5-FU im Plasma lagen bei 52 ng/mL bzw. 85 ng/mL, die prozentuale Wiederfindung zwischen 96 und 108 % [108]. Die Gesamtpräzision (% Variationskoeffizient) lag zwischen 1,6 und 5,2 %, die Präzision innerhalb eines Laufs zwischen 1,1 und 2,5 % [108].

### **3.1.2 Paclitaxel als 3-wöchentliche Infusion**

#### **3.1.2.1 Zielsetzung**

Die Untersuchungen wurden im Rahmen der CEPAC-TDM-Studie in Kooperation mit dem Studienleiter PD Dr. Markus Joerger des Kantonsspitals St. Gallen und der CESAR als Sponsor durchgeführt [19]. Der vollständige Titel der klinischen Studie lautet *'An Open-Label, Randomized, Parallel Group Study of Patients Treated with Paclitaxel with Standard Dosing versus Pharmacokinetic Guided Dose Adjustment in Patients with Advanced NSCLC'* (EudraCT-Nummer: 2010-023688-16) [19].

Für Paclitaxel häufen sich die Erkenntnisse aus der Literatur, dass die Zeit über einer Paclitaxelschwellenkonzentration von 0,05 µmol/L ( $T_{c>0,05\mu M}$ ) als Prädiktor für das Auftreten schwerer Neutropenie fungieren kann [71–74]. Momentan wird Paclitaxel standardmäßig nach Körperoberfläche dosiert. In der CEPAC-TDM-Studie wurde die

Standarddosierung nach Körperoberfläche mit einer pharmakokinetischen Dosisanpassung von Paclitaxel verglichen. Die Paclitaxel- $T_{c>0,05\mu M}$  wurde dabei als pharmakokinetischer Zielparameter verwendet. Ziel der CEPAC-TDM-Studie war es, das Potential einer individuellen Dosisanpassung mittels TDM zu untersuchen und schwere Paclitaxel-assoziierte Neutropenie zu reduzieren, ohne dadurch die Wirksamkeit hinsichtlich progressionsfreier Überlebenszeit (PFS) und OS zu beeinträchtigen [19].

Als primärer Endpunkt der Studie wurde die Reduktion von Grad 4-Neutropenie nach dem zweiten Zyklus festgelegt. Sekundäre Endpunkte der Studie waren das Tumoransprechen basierend auf den RECIST-Kriterien (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) (Version 1.1), progressionsfreie Überlebenszeit, Gesamtüberlebenszeit und Gesamttoxizität.

### 3.1.2.2 Studiendesign

Die CEPAC-TDM-Studie war eine offene, randomisierte, multizentrische Phase III-Studie im Parallelgruppendesign, die in der Schweiz und in Deutschland durchgeführt wurde. Folgende Studienzentren waren an der CEPAC-TDM-Studie beteiligt: Kantonsspital St. Gallen, Asklepios-Fachkliniken München-Gauting, Universitätsklinikum Essen, Universitätsklinikum Tübingen, Klinik Löwenstein, Onkologische Schwerpunktpraxis Leer, Augusta Krankenhaus Bochum, Johanniter Krankenhaus Bonn, Klinikum Schillerhöhe Gerlingen, Krankenhaus Großhansdorf.

Die teilnehmenden Patienten wurden per Randomisierung entweder der Kontroll- oder der Interventionsgruppe zugeordnet. Die Kontrollgruppe erhielt eine Standarddosis von 200 mg/m<sup>2</sup> Paclitaxel. In der Interventionsgruppe wurde die Paclitaxeldosis in Abhängigkeit der individuellen  $T_{c>0,05\mu M}$  und des Neutropeniegrades im vorangegangenen Zyklus für jeden Patienten zyklusweise neu angepasst [19]. Der Neutropeniegrad wurde nach den *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), Version 4.0, bestimmt.

### 3.1.2.3 Studienpopulation

Insgesamt wurden 300 Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (Grad IIIB – IV) in die CEPAC-TDM-Studie eingeschlossen. Sowohl männliche als auch weibliche Patienten zwischen 18 und 75 Jahren, für die eine palliative

Erstlinienbehandlung mit Paclitaxel in Kombination mit Carboplatin in Erwägung gezogen wurde, wurden in die Studie aufgenommen. Auch Patienten, die bereits eine vorangegangene adjuvante Chemotherapie ohne Taxane erhalten hatten, waren als Studienteilnehmer erlaubt. Folgende ergänzende Einschlusskriterien wurden für die Studienpopulation definiert [19]:

- ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)-Status  $\leq 2$
- Mindestens eine bidimensional messbare Läsion entsprechend der RECIST-Kriterien, Version 1.1
- Absolute Neutrophilenzahl (ANC)  $> 1,5$  Giga (G)/L
- Absolute Thrombozytenzahl  $> 100.000/\text{m}^3$
- Gesamtbilirubin  $\leq 2 \times$  über der oberen Grenze des Normbereichs
- ALT (Alanin-Aminotransferase) und AST (Aspartat-Aminotransferase)  $\leq 2,5 \times$  über der oberen Grenze der Normbereichs oder im Fall von Lebermetastasen  $\leq 5 \times$  über der oberen Grenze des Normbereichs
- Kreatinin-Clearance nach Cockcroft-Gault  $\geq 30 \text{ mL/min}$
- Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen konnten eingeschlossen werden, wenn keine zusätzliche Kortikoidtherapie indiziert war. Vorherige Bestrahlungen mussten mindestens vier Wochen vor dem ersten Zyklus der Studienmedikation zurückliegen.

Die im Kap. 3.5.3 beschriebenen Untersuchungen wurden bereits vor Ende der Rekrutierung mit einem Teil der Patienten durchgeführt. Die statistische Auswertung (siehe Kap. 3.1.2.7) erfolgte mit der gesamten Studienpopulation.

#### 3.1.2.4 Medikation

Jeder Patient erhielt eine Kombinationstherapie aus einer 3-stündigen Paclitaxelinfusion gefolgt von einer Carboplatin-gabe mit einer Ziel-AUC von  $6 \text{ mg} \cdot \text{min/mL}$ . Die Carboplatindosis wurde mit der Calvert-Gleichung bestimmt, basierend auf der individuellen glomerulären Filtrationsrate (GFR) des jeweiligen Patienten (Gl. 3.1). Die GFR wurde mit Hilfe der Cockcroft-Gault-Formel abgeschätzt (Gl. 3.2).

$$\text{Carboplatindosis [mg]} = \text{Ziel-AUC [mg} \cdot \text{min/mL]} \cdot (\text{GFR [mL/min]} + 25) \quad \text{Gl. 3.1}$$

$$\text{Kreatinin-Clearance [ml/min]} = \frac{(140 - \text{Alter [Jahre]}) \cdot \text{Gewicht [kg]}}{72 \cdot \text{Serumkreatinin [mg/dL]}} (\cdot 0,85)^* \quad \text{Gl. 3.2}$$

\* bei Frauen

Die Applikation erfolgte in beiden Gruppen jeweils an Tag 1 eines 3-wöchigen Behandlungszyklus. Jeder Patient durchlief maximal sechs Chemotherapiezyklen. Falls vor Beendigung des sechsten Zyklus intolerable Nebenwirkungen oder Tumorprogression auftraten, wurde die Studienteilnahme beendet. Um Paclitaxel-induzierte Hypersensitivitätsreaktionen zu vermeiden, bekam jeder Patient vor der Paclitaxelinfusion eine Prämedikation, die wie folgt zusammengesetzt war: 20 mg Dexamethason p.o. zwölf und sechs Stunden vor der Paclitaxelgabe, 50 mg Diphenhydramin i.v. 30-60 Minuten vor der Paclitaxelgabe und 300 mg Cimetidin oder 50 mg Ranitidin i.v. 30 - 60 Minuten vor der Paclitaxelgabe. Die Einnahme von Arzneimitteln zur Behandlung anderer, nicht-tumorbedingter Erkrankungen war laut Studienprotokoll erlaubt. Falls an Tag 1 des jeweiligen Zyklus die absolute Neutrophilenzahl unter 1 G/L oder die Thrombozytenzahl unter 100 G/L lag oder Anzeichen einer unkontrollierten Infektion oder Organdysfunktion vorlagen, wurde die Chemotherapie verschoben. Die Behandlung mit G-CSF war nur bei Patienten mit CTCAE-Neutropeniegrad 4 erlaubt, wenn dieser schon seit mindestens sieben Tagen anhielt, oder bei Patienten, die an febriler Neutropenie litten.

#### *Kontrollgruppe*

Die Kontrollgruppe erhielt in allen sechs Zyklen eine Paclitaxeldosis von 200 mg/m<sup>2</sup>. Bei Auftreten von Toxizität wurde die Paclitaxeldosis entsprechend der Fachinformation [48] und der folgenden Angaben im Studienprotokoll reduziert. Bei Auftreten von CTCAE-Grad 4-Neutropenie, CTCAE-Grad ≥ 2 peripherer Neuropathie (die bis zum Start des Folgezyklus anhielt) oder anderer nicht-hämatologischer Toxizität mit einem CTCAE-Grad ≥ 3 wurde die Paclitaxeldosis um 20 % im nächsten Zyklus reduziert. Die Carboplatindosis wurde bei Auftreten einer schweren Thrombozytopenie (CTCAE-Grad 3 oder 4) um 75 % reduziert.

#### *Interventionsgruppe*

In der Interventionsgruppe wurde die erste Paclitaxeldosis individuell an Alter und Geschlecht nach einem vorher definierten Dosisalgorithmus angepasst [77]. Von

Zyklus zwei bis sechs wurde die Dosis mit Hilfe der  $T_{c>0,05\mu M}$  und des Neutropeniegrades des vorherigen Zyklus angepasst, wie in Abb. 3.1 dargestellt.

Zyklus 1: Dosisanpassung nach Geschlecht und Alter					
Alter [Jahre]	Paclitaxel Dosis Frauen [mg/m <sup>2</sup> ]		Paclitaxel Dosis Männer [mg/m <sup>2</sup> ]		
< 46	185		200		
46-50	180		195		
51-55	175		190		
56-60	170		185		
61-65	160		175		
> 65	150		165		

Dosisanpassung für Zyklus 2 - 6					
Neutropeniegrad 4 im vorherigen Zyklus		Neutropeniegrad 3 im vorherigen Zyklus		Neutropeniegrad 0-2 im vorherigen Zyklus	
$T_{c<0,05\mu M}$ [h]	Dosis-anpassung	$T_{c<0,05\mu M}$ [h]	Dosis-anpassung	$T_{c<0,05\mu M}$ [h]	Dosis-anpassung
>50	-40%	>50	-30%	> 50	-30%
41-50	-30%	41-50	-25%	41-50	-25%
31-40,9	-25%	31-40,9	-20%	31-40,9	-20%
<31	-20%	<31	unverändert	26-30,9	unverändert
				20-25,9	+10%
				10-19,9	+20%
				< 10	+30%

Abb. 3.1: Dosisalgorithmus für die Interventionsgruppe der CEPAC-TDM-Studie mit 3-wöchentlicher Paclitaxelgabe [77]

Eine Dosissteigerung von Paclitaxel über 320 mg/m<sup>2</sup> war laut Studienprotokoll nicht erlaubt. Falls durch den Dosisalgorithmus eine Paclitaxeldosis  $\leq 75$  mg/m<sup>2</sup> vorgeschlagen wurde, sollte vor einer Dosisreduktion von Paclitaxel zunächst die Dosis von Carboplatin um 20 % reduziert werden. Bei Auftreten von CTCAE-Grad  $\geq 2$  peripherer Neuropathie (die bis zum Start des Folgezyklus anhielt) oder anderer nicht-hämatologischer Toxizität mit einem CTCAE-Grad  $\geq 3$  wurde die Paclitaxeldosis um 20 % im nächsten Zyklus reduziert. Falls unterschiedliche Toxizität auftrat, wurde die Paclitaxeldosis entsprechend der Toxizität angepasst, die die höchste Dosisreduktion forderte. Die Carboplatindosis wurde bei Auftreten einer schweren Thrombozytopenie (CTCAE-Grad 3 oder 4) um 75 % reduziert.

Die individuellen  $T_{c>0,05\mu M}$ -Werte wurden unter Berücksichtigung von 24 h-Paclitaxel-plasmakonzentrationen und weiterer klinischer Parameter mit Hilfe eines populationspharmakokinetischen Modells von Paclitaxel abgeschätzt (siehe Kap. 3.1.2.6). Falls für einen Patienten entweder die Daten zur  $T_{c>0,05\mu M}$  oder absoluten Neutrophilenzahl fehlten, wurde für die Anpassung der Paclitaxeldosis im Folgezyklus eine  $T_{c>0,05\mu M}$  von 28 Stunden bzw. eine absolute Neutrophilenzahl von 1,5 G/L verwendet. Falls sowohl die Daten zur  $T_{c>0,05\mu M}$  als auch die zur absoluten Neutrophilenzahl fehlten, wurde die Paclitaxeldosis des vorangegangenen Zyklus verabreicht.

### 3.1.2.5 Probenentnahme und Analytik

Die absolute Neutrophilenzahl wurde an Tag 15 ( $\pm 2$  Tage) jedes Zyklus sowohl in der Kontroll- als auch in der Interventionsgruppe bestimmt. Mit Hilfe der absoluten Neutrophilenzahl wurde der CTCAE-Neutropeniegrad ermittelt.

In der Interventionsgruppe wurden zusätzlich Bilirubin an Tag 1 jedes Zyklus und die Paclitaxelkonzentration 24 Stunden nach Infusionsbeginn ( $Conc_{24h}$ ) bestimmt. Die Blutproben für die Paclitaxelbestimmung konnten in einem Fenster von 18 bis 30 Stunden nach Beginn der Paclitaxelinfusion in einem EDTA-Röhrchen entnommen werden. Die Paclitaxelblutproben wurden unmittelbar nach Abnahme auf Eis gekühlt und innerhalb einer Stunde zur Plasmagewinnung zentrifugiert. Die Plasmaproben aller Studienzentren wurden bei 4 °C gelagert und innerhalb von sieben Tagen an das Universitätsklinikum Essen verschickt und dort mittels HPLC- und UV-Detektion (Waters Alliance 2695 Separationsmodul, Waters 2487 Dual Wavelength Detektor, Waters, Milford, MA, USA) bei einer Wellenlänge von 230 nm vermessen. Die LLOQ lag für Paclitaxel bei 10 ng/mL, die LLD bei 2 ng/mL und die Wiederfindungsrate bei  $105 \pm 5$  %. Die Richtigkeit (% relativer Fehler) und Präzision (% Variationskoeffizient) lag im Mittel für die untersuchten Konzentrationen bei 5,3 % bzw. 3,5 %.

### 3.1.2.6 Pharmakokinetisches Modell

Für die Bestimmung der  $T_{c>0,05\mu M}$  wurde ein publiziertes pharmakokinetisches Modell für Paclitaxel verwendet [77]. Das Modell wurde mit Plasmakonzentrations-Zeit-Daten von 273 Patienten (145 Patienten mit Ovarialkarzinom, 102 Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom und 26 Patienten mit verschiedenen anderen soliden Tumoren) entwickelt [71, 77, 110]. Die Patienten erhielten im Mittel 175 mg/m<sup>2</sup>



(Spanne: 100-250 mg/m<sup>2</sup>) Paclitaxel als 3-stündige (n=261) oder 24-stündige (n=12) Infusion [77]. 76 Patienten erhielten Paclitaxel als Monotherapie, die Mehrzahl (n=197) in der Kombination mit Carboplatin [77]. Die Blutabnahme erfolgte vor Beginn der Infusion, 1,5 Stunden nach Beginn der Infusion, am Ende der Infusion und 45 Minuten, 2, 6, 12 und 24 Stunden nach Ende der Infusion. Es handelt sich um ein 3-Kompartiment-Modell mit nichtlinearer Elimination und nichtlinearer Verteilung zwischen zentralem und erstem peripheren Kompartiment sowie linearer Verteilung zwischen zentralem und zweitem peripheren Kompartiment (Abb. 3.2).

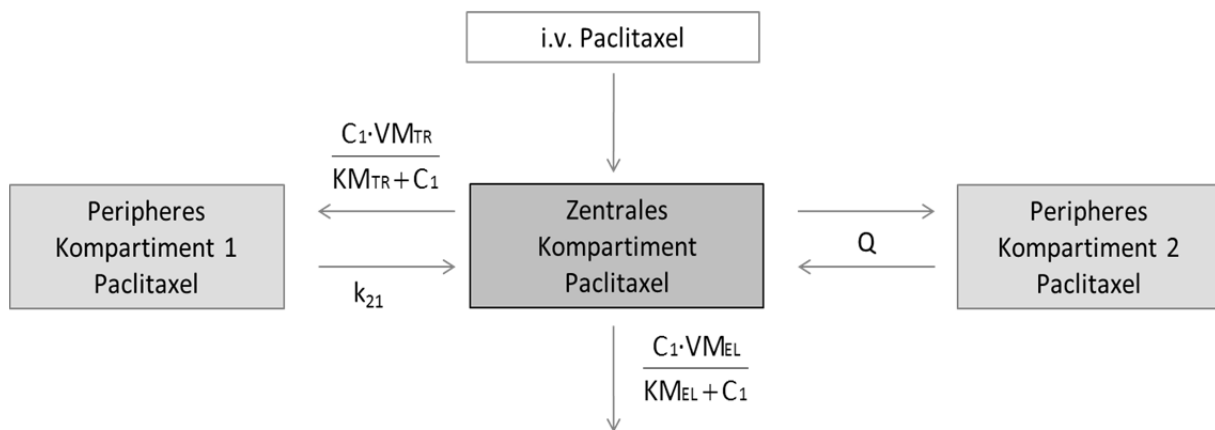


Abb. 3.2: Pharmakokinetisches 3-Kompartiment-Modell für Paclitaxel.

$C_1$ : Konzentration im zentralen Kompartiment;  $k_{21}$ : Geschwindigkeitskonstante der Verteilung vom ersten peripheren zum zentralen Kompartiment;  $KM_{EL}$ : Plasmakonzentration bei halbmaximaler Eliminationsgeschwindigkeit;  $KM_{TR}$ : Plasmakonzentration bei halbmaximaler Transportgeschwindigkeit vom zentralen zum ersten peripheren Kompartiment;  $Q$ : interkompartimentelle Clearance zwischen zentralem und zweitem peripheren Kompartiment;  $V_1$ : Verteilungsvolumen des zentralen Kompartiments;  $V_2$ : Verteilungsvolumen des zweiten peripheren Kompartiments;  $VM_{EL}$ : maximale Eliminationsgeschwindigkeit;  $VM_{TR}$ : maximale Transportgeschwindigkeit vom zentralen zum ersten peripheren Kompartiment

Alter, Geschlecht, Körperoberfläche und Bilirubinkonzentration hatten einen signifikanten Einfluss auf die maximale Eliminationsgeschwindigkeit ( $VM_{EL}$ ) von Paclitaxel. Der Zusammenhang zwischen den genannten Kovariaten und  $VM_{EL}$  konnte mit folgender Gleichung beschrieben werden [77]:

$$VM_{EL} = 35.8 \times \left( \frac{KOF}{1.8} \right)^{1.3} \times 1.16^{\text{Geschlecht}} \times \left( \frac{\text{Alter}}{56} \right)^{-0.449} \times \left( \frac{\text{Bilirubin}}{7} \right)^{-0.16} \quad \text{Gl. 3.3}$$

Die vom pharmakokinetischen Modell [77] abgeschätzten Populationsparameter mit interindividueller Variabilität und Restvariabilität (RV), die für die Abschätzung der

$T_{c>0,05\mu\text{M}}$  in der CEPAC-TDM-Studie verwendet wurden, sind in Tab. 3.5 angegeben. Für die zyklusweise Abschätzung der  $T_{c>0,05\mu\text{M}}$  wurden neben Alter und Geschlecht die an Tag 1 für jeden Behandlungszyklus ermittelte Körperoberfläche und Bilirubin-konzentration und die individuelle Paclitaxeldosis und -infusionszeit zusammen mit der 24 h-Paclitaxelkonzentration in das Modell eingegeben.

Tab. 3.5: Mittlere populationspharmakokinetische Parameter, interindividuelle Variabilität (IIV) und Restvariabilität (RV) des verwendeten Modells für Paclitaxel [77]

Parameter	Modell-Schätzwert	IIV (% CV)
$VM_{EL}$ [ $\mu\text{mol/h}$ ]	35,8	17,8
$V_1$ [L]	10,8	-
$V_2$ [L]	275	15,2
$KM_{EL}$ [ $\mu\text{mol/L}$ ]	0,576	-
$VM_{TR}$ [ $\mu\text{mol/h}$ ]	177	17,8
$KM_{TR}$ [ $\mu\text{mol/L}$ ]	1,43	49,7
$k_{21}$ [ $\text{h}^{-1}$ ]	1,11	9,3
$Q$ [L/h]	15,6	45,8
RV [%]	18,2	-
Kovariaten		
KOF auf $VM_{EL}$	1,3	-
Geschlecht auf $VM_{EL}$	1,16	-
Alter auf $VM_{EL}$	-0,449	-
Bilirubin auf $VM_{EL}$	-0,16	-

CV: Variationskoeffizient;  $k_{21}$ : Geschwindigkeitskonstante der Verteilung vom ersten peripheren zum zentralen Kompartiment;  $KM_{EL}$ : Plasmakonzentration bei halbmaximaler Eliminationsgeschwindigkeit;  $KM_{TR}$ : Plasmakonzentration bei halbmaximaler Transportgeschwindigkeit vom zentralen zum ersten peripheren Kompartiment; KOF: Körperoberfläche;  $Q$ : interkompartimentelle Clearance zwischen zentralem und zweitem peripheren Kompartiment;  $V_1$ : Verteilungsvolumen des zentralen Kompartiments;  $V_2$ : Verteilungsvolumen des zweiten peripheren Kompartiments;  $VM_{EL}$ : maximale Eliminationsgeschwindigkeit;  $VM_{TR}$ : maximale Transportgeschwindigkeit vom zentralen zum ersten peripheren Kompartiment

### 3.1.2.7 Statistische Auswertung

Die Daten aller in die CEPAC-TDM-Studie aufgenommenen Patienten wurden deskriptiv beschrieben und statistisch ausgewertet. Für die Kontroll- und Interventionsgruppe wurden die Patientencharakteristika und die Verteilung der relativen Paclitaxeldosis über die sechs Chemotherapiezyklen untersucht. Zur Untersuchung auf statistisch signifikante Unterschiede zwischen der relativen Paclitaxeldosis der Kontroll- und Interventionsgruppe wurde der t-Test als Lagetest verwendet. Für die Interventionsgruppe wurde zusätzlich die Verteilung der  $T_{c>0,05\mu M}$ -Werte pro Zyklus untersucht. Die an Tag 15 jedes Zyklus ermittelten CTCAE-Neutropenie- und Neuropathiegrade wurden jeweils zwischen der Kontroll- und Interventionsgruppe verglichen, wobei mit dem exakten Test nach Fisher auf statistisch signifikante Unterschiede in der Toxizitätshäufigkeit zwischen den Studienarmen getestet wurde. Mit Hilfe eines Kaplan-Meier-Plots wurde der Verlauf der progressionsfreien Überlebenszeit und Gesamtüberlebenszeit graphisch beschrieben.

### 3.1.3 Paclitaxel als wöchentliche Infusion

#### 3.1.3.1 Studienpopulation

Die Paclitaxelplasmakonzentrationen und Daten zur peripheren Neuropathie stammen aus einer niederländischen Studie (Nederlands Trial Register; NTR-Nummer: NTR2311), die die Pharmakokinetik, -dynamik und -genetik von Paclitaxel untersuchte [111]. 200 Patienten mit verschiedenen soliden Tumoren (72,5 % Ösophagus-, 9 % Zervix-, 6,5 % Mammakarzinom, 12 % andere Tumorentitäten) wurden ausgewertet. Die demographischen Daten dieser Population sind in Tab. 3.6 dargestellt. Paclitaxel wurde wöchentlich in einer Dosis von 50 – 130 mg/m<sup>2</sup> infundiert (Tab. 3.6). 111 der 200 Patienten erhielten eine Paclitaxeldosis von 50 mg/m<sup>2</sup>, 88 Patienten eine Paclitaxeldosis zwischen 80 und 100 mg/m<sup>2</sup> und ein Patient eine Dosis von 130 mg/m<sup>2</sup>. Die Paclitaxelinfusionsdauer lag für 166 Patienten zwischen 1 und 1,75 Stunden und für 34 Patienten zwischen 3 und 3,5 Stunden. Informationen zur Komedikation waren nicht vorhanden. Daten zur peripheren Neuropathie waren für 193 der 200 Patienten verfügbar. Lediglich der schwerwiegendste Neuropathiegrad pro Patient wurde dokumentiert. Angaben zur peripheren Neuropathie nach jedem Paclitaxelzyklus fehlten, ebenso wie der Zeitpunkt des Auftretens des schwer-

wiegendsten Neuropathiegrades. Die Einstufung der peripheren Neuropathie erfolgte nach CTCAE, Version 4.0. Die Verteilung der Schweregrade in der Studienpopulation unter Berücksichtigung der Paclitaxeldosis ist in Tab. 3.6 aufgeführt. Keiner der Patienten litt unter peripherer Neuropathie mit einem CTCAE-Grad 3 oder 4.

*Tab. 3.6: Patientencharakteristika und prozentuale Häufigkeit der Chemotherapie-induzierten peripheren Neuropathie (CIPN) in der Studienpopulation unter wöchentlicher Paclitaxelgabe.*

Patientencharakteristika (n=200)	Median (Spanne)				
Geschlecht (männlich/weiblich)	123/77				
Alter [Jahre]	62 (18-79)				
Körperoberfläche [m <sup>2</sup> ]	1.92 (1,42-2,84)				
Infusionsdauer [h]	1,0 (1-3,5)				
Paclitaxeldosis [mg/m <sup>2</sup> ]	50 (50-130)				
CIPN getrennt nach Paclitaxeldosis	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Patienten gesamt (n=193)	78,8 %	17,6 %	3,6 %	0 %	0 %
Patienten mit 50 mg/m <sup>2</sup> Paclitaxel (n=110)	91,8 %	8,2 %	0 %	0 %	0 %
Patienten mit 80-130 mg/m <sup>2</sup> Paclitaxel (n=83)	61,5 %	30,1 %	8,4 %	0 %	0 %

### 3.1.3.2 Probenentnahme

Bei den 200 Patienten wurden je vier bis fünf Paclitaxelplasmakonzentrationen bestimmt. Jedem Patienten wurde zu Beginn, während und kurz vor Ende der Infusion eine Blutprobe entnommen. Bei Paclitaxelinfusionen zwischen 1 und 1,75 Stunden wurden zusätzlich 5 und 20 Stunden nach Beginn der Infusion Paclitaxelkonzentrationen bestimmt. Für Infusionen mit einer Dauer von 3 Stunden wurden nach 6 und 20 Stunden zusätzliche Blutproben entnommen.

### 3.1.3.3 Analytik

Die Blutproben zur Quantifizierung von Paclitaxel wurden in Heparinröhrchen entnommen und das daraus gewonnene Plasma anschließend entweder mittels HPLC oder LC/MS-MS analysiert [75, 112–114].

Bei der HPLC-Methode wurden die Paclitaxelproben zur Plasmagewinnung bei 4000 g für 5 min zentrifugiert. Anschließend wurden sie bis zur Konzentrationsbestimmung bei -20 °C gelagert. Die Paclitaxelkonzentration wurde mit Hilfe eines an die HPLC gekoppelten UV-Detektors bei einer Wellenlänge von 230 nm bestimmt. Die LLOQ lag bei 10 ng/mL. Die Richtigkeit, gemessen als relativer Fehler, lag im Mittel bei +1,1 %. Die Präzision innerhalb eines Tages, bestimmt als Variationskoeffizient, lag zwischen 0,47 und 2,99 %, die Präzision zwischen den Tagen zwischen 0,58 und 2,76 % [112].

Die mittels LC-MS/MS vermessenen Paclitaxelproben wurden bei 1500 g für 5 min zentrifugiert und anschließend bis zur Konzentrationsbestimmung bei -80 °C gelagert. Die Detektion erfolgte mit einem MicroMass Quattro Micro Tripel-Quadrupol-Massenspektrometer. Die LLOQ für Paclitaxel lag bei 20,0 ng/mL. Die Präzision (% Variationskoeffizient) sowohl innerhalb eines Tages als auch zwischen den Tagen lag bei  $\leq 7,14$  %. Die Richtigkeit (% relativer Fehler) lag im Bereich von -11,5 bis -5,9 % [113].

## 3.2 Software

Für die pharmakokinetische Modellierung wurde die Software NONMEM® (ICON Development Solutions, Ellicott City, MD, USA), Version 7.2 [115], verwendet. NONMEM® wurde mit der Software PsN® (Pearl-speaks-NONMEM®, Version 3.6.2) [116] ausgeführt. Die anschließende graphische Auswertung der Ergebnisse erfolgte mit R® (The R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich, Version 2.15.1) [117] und Xpose® (Division of Pharmacokinetics and Drug Therapy, Uppsala University, Schweden, Version 4.4) [118]. Die automatisierte Kovariatenanalyse, das Bootstrap-Verfahren und die Visual Predictive Checks (VPC) wurden ebenfalls mit PsN® durchgeführt und mit Xpose® graphisch dargestellt.

Für die deskriptive Statistik und deren graphische Darstellung wurden die Programme GraphPad Prism® (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA, USA, Version 5.0) und Microsoft Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA, Version 2007) verwendet. Die in dieser Arbeit abgebildeten Box-Whisker-Plots sind mit dem

25 %-und 75 %-Perzentil als untere und obere Grenze der *Box* abgebildet. Die maximale Länge der *Whisker* entspricht dem 1,5-fachen Interquartilsabstand (IQR), wobei alle Daten außerhalb dieser *Whisker* als Ausreißer dargestellt werden.

Die Dosierungsrechner wurden in Excel<sup>®</sup> entwickelt. R<sup>®</sup> wurde zusätzlich zur Generierung von Zufallszahlen aus einer Normalverteilung (*rnorm*-Befehl) und einer uniformen Verteilung (*runif*-Befehl) verwendet.

### 3.3 Pharmakokinetische Modellierung und Simulation

#### 3.3.1 Nichtlineare Modellierung unter Berücksichtigung gemischter Effekte

Bei der nichtlinearen Modellierung unter Berücksichtigung gemischter Effekte (*nonlinear mixed effects modeling*, NLME) werden nichtlineare Regressionsmethoden verwendet, um pharmakokinetische und -dynamische Daten auszuwerten. Voraussetzung für die Verwendung der NLME-Methode ist das Vorhandensein eines pharmakostochastischen Modells, das durch mathematische Gleichungen beschrieben wird. Die NLME-Methode erlaubt im Vergleich zur Zwei-Stufen-Methode (siehe Kap. 1.4.1) die gleichzeitige Abschätzung der typischen Parameter einer Population und deren Variabilität. Zusätzlich bietet der NLME-Ansatz die Möglichkeit, den Einfluss von Kovariaten auf die Pharmakokinetik bzw. Pharmakodynamik eines Arzneistoffs quantitativ zu beschreiben [87]. Im Gegensatz zum Zwei-Stufen-Verfahren, das ein dichtes Probenentnahmeschema pro Individuum voraussetzt, sind für die NLME-Analyse auch wenige Datenpunkte pro Individuum ausreichend [87, 119]. Für die nichtlineare Modellierung mit gemischten Effekten wird häufig die Software NONMEM<sup>®</sup> (*NONlinear Mixed Effects Modeling*) verwendet [85, 119]. Unter gemischten Effekten (*mixed effects*) versteht man die feststehenden (*fixed*) und zufälligen (*random*) Effekte, die Teil des pharmakostochastischen Modells sind. Die feststehenden Effekte stellen die Strukturparameter (z.B. Clearance, Verteilungsvolumen, Koeffizient des Kovariateneinflusses) des Modells dar, die jeweils durch den typischen Populationsmittelwert  $\theta$  der Modellparameter beschrieben werden. Mit den Strukturparametern wird der Zusammenhang zwischen einer abhängigen Variablen (z.B. Konzentration) und einer unabhängigen Variablen (z.B. Zeit, Dosis) beschrieben. Die zufälligen Effekte geben die Variabilität der Strukturparameter an und werden durch das sogenannte statistische Modell (siehe Kap. 3.3.2) beschrieben. Die Variabilität lässt sich unterteilen in die interindividuelle Variabilität  $\eta$  (IIV), die

Variabilität innerhalb eines Individuums zwischen unterschiedlichen Beobachtungseinheiten  $\kappa$  (Interoccasion-Variabilität, IOV) und der unerklärbaren Restvariabilität  $\epsilon$  (RV) [87]. IIV, IOV und RV werden in NONMEM® aus einer zugrundeliegenden Standardnormalverteilung mit dem Mittelwert 0 und den entsprechenden Varianzen  $\omega^2$ ,  $\pi^2$  und  $\sigma^2$  ermittelt [119]. Basierend auf dem Prinzip der kleinsten Abweichungsquadrate, erweitert um einen Strafterm, der steigende Varianzen beim Minimierungsprozess entsprechend berücksichtigt (*extended least squares*, ELS), werden mit Hilfe der Objektiven Funktion (OF) die Werte der Modellparameter abgeschätzt, die die höchste Wahrscheinlichkeit für das Auftreten der gemessenen Plasmakonzentrationen besitzen (*Maximum-likelihood-Methode*). Die Werte der Modellparameter werden dabei solange verändert, bis folgende Funktion (Gl. 3.4) ihr Minimum erreicht hat [87]:

$$OF_{ELS} = \sum_{i=1}^n \left[ \frac{(y_{obs} - y_{pred})^2}{Var(y_{pred})} + \ln(Var(y_{pred})) \right] \quad \text{Gl. 3.4}$$

Dabei ist  $n$  die Anzahl der Individuen,  $y_{obs}$  die gemessenen Konzentrationen,  $y_{pred}$  die vom Modell abgeschätzten Konzentrationen und  $Var(y_{pred})$  die Varianz der Residuen zwischen  $y_{obs}$  und  $y_{pred}$  [120]. Da die  $OF_{ELS}$  aufgrund der nichtlinearen Abhängigkeit der Konzentrationen von den zufälligen Effekten nicht analytisch gelöst werden kann, können in NONMEM® verschiedene Approximationsverfahren zur Abschätzung der Modellparameter verwendet werden [85]. Das erste in NONMEM® verwendete Approximationsverfahren war die *First-order* (FO)-Methode, bei der das nichtlineare Modell mit gemischten Effekten durch eine Taylorreihe erster Ordnung mit  $\eta=0$  in ein lineares Modell mit gemischten Effekten transformiert wird [87, 119]. Da bei der FO-Methode durch  $\eta=0$  keine interindividuelle Variabilität zugelassen wird, können ausschließlich die typischen Populationsparameter abgeschätzt werden. Die individuellen Modellparameter können anschließend durch eine *Posthoc*-Abschätzung der interindividuellen Variabilität  $\eta_i$  ermittelt werden. Mit Hilfe der anschließend entwickelten *First-order conditional estimation* (FOCE)-Methode können die feststehenden und zufälligen Effekte simultan bestimmt werden. Während jedes Minimierungsschritts werden die individuellen  $\eta_i$  bestimmt, sodass in einem Schritt neben den typischen auch die individuellen Modellparameter ermittelt werden können [119]. Da häufig bei der Abschätzung der Parameter das Problem auftritt, dass die RV von der IIV abhängig ist (z.B. bei einem proportionalen oder kombinierten Fehlermodell, siehe Kap. 3.3.2), kann die FOCE-Methode um die *Interaction-Option* (FOCE<sub>i</sub>) ergänzt werden. Durch die *Interaction-Option* (FOCE<sub>i</sub>) können IIV und RV bei

der Approximation der Modellparameter in Abhängigkeit voneinander abgeschätzt werden [119].

### 3.3.2 Modellentwicklung

Wie in Kap. 3.3.1 erwähnt, ist für die nichtlineare Modellierung mit gemischten Effekten das Vorhandensein eines pharmakostochastischen Modells (Populationsmodell) obligatorisch. Ein pharmakostochastisches Modell setzt sich wie folgt zusammen:

- Strukturmodell
- Statistikmodell
- Kovariatenmodell (optional)

Die Modellentwicklung beginnt mit dem Basismodell, aufgebaut aus Struktur- und Statistikmodell. Anschließend kann das Basismodell optional um das Kovariatenmodell ergänzt werden.

Für die in dieser Arbeit entwickelten Modelle wurde die Software NONMEM®, Version 7.2, unter Anwendung der FOCE<sub>i</sub>-Methode eingesetzt.

#### *Strukturmodell*

Mit dem Strukturmodell wird der typische Kurvenverlauf der vorhandenen Daten beschrieben. Ein Strukturmodell pharmakokinetischer Daten gibt z.B. die Konzentration eines Arzneistoffs in Abhängigkeit von den Variablen Zeit und Dosis wieder. Das Strukturmodell ist als Kompartiment-Modell aufgebaut, das durch mathematische Gleichungen beschrieben wird. Die mathematischen Gleichungen verknüpfen dabei die pharmakokinetischen Parameter, wie z.B. Clearance und Verteilungsvolumen, mit den unabhängigen Variablen (Zeit, Dosis) zur Bestimmung der Konzentration [85]. Während der Modellentwicklung werden in der Regel unterschiedliche Kompartiment-Modelle hinsichtlich ihrer Anpassungsgüte getestet. Die für 5-FU und Paclitaxel untersuchten Kompartiment-Modelle sind in Kap. 3.3.5 und 3.3.6 angegeben. Die Auswahl des besten Strukturmodells erfolgte auf Grundlage der in Kap. 3.3.3 beschriebenen Methoden zur Modellevaluierung.

#### *Interindividuelle Variabilität*

Mit der interindividuellen Variabilität wird der nicht-erklärbare Unterschied in den pharmakokinetischen Parametern zwischen einzelnen Individuen beschrieben. Da



pharmakokinetische Parameter in der Regel log-normalverteilt sind, wird die interindividuelle Variabilität meist mit einem exponentiellen Modell ausgedrückt (Gl. 3.5) [85]. Ein weiterer Vorteil des exponentiellen Modells ist, dass negative, unphysiologische Werte bei den pharmakokinetischen Parametern verhindert werden [85]:

$$P_{ki} = \theta_k \cdot e^{\eta_{ik}} \quad \text{Gl. 3.5}$$

$P_{ki}$  gibt dabei den  $k$ -ten Parameter des  $i$ -ten Individuums an.  $\theta_k$  beschreibt den typischen Populationsmittelwert des  $k$ -ten Parameters und  $\eta_{ik}$  die Abweichung von diesem Populationsmittelwert.  $\eta_{ik}$  entstammt einer Standardnormalverteilung mit dem Mittelwert 0 und der Varianz  $\omega_k^2$ , wobei die Varianz  $\omega_k^2$  als Modellparameter in der logarithmischen Domäne abgeschätzt wird. Um  $\eta_{ik}$  in gleicher Skalierung zu  $\theta_k$  beschreiben zu können, wird aus  $\omega_k^2$  der Variationskoeffizient (% CV) in der Regel näherungsweise mit Gl. 3.6 bestimmt [87]:

$$CV [\%] = \sqrt{\omega_k^2} \cdot 100 \% \quad \text{Gl. 3.6}$$

#### *Interoccasion-Variabilität*

Pharmakokinetische Parameter eines Individuums können sich aufgrund unterschiedlicher Faktoren in Abhängigkeit von der Zeit verändern. Die Interoccasion-Variabilität beschreibt die Veränderung eines pharmakokinetischen Parameters innerhalb eines Individuums zwischen verschiedenen Beobachtungseinheiten (OCC), z.B. zwischen verschiedenen Zyklen einer Chemotherapie. Um die Interoccasion-Variabilität von der Restvariabilität unterscheiden zu können, müssen ausreichend Zeitpunkte pro Beobachtungseinheit verfügbar sein [85, 87]. Wie die interindividuelle Variabilität wird auch die Interoccasion-Variabilität meist mit einem exponentiellen Modell beschrieben. Die für die interindividuelle Variabilität beschriebene Gleichung wird dabei um den Term  $\kappa$  ergänzt (Gl. 3.7) [87]:

$$P_{ki} = \theta_k \cdot e^{\eta_i + OCC_1 \cdot \kappa_1 + OCC_2 \cdot \kappa_2 + \dots + OCC_n \cdot \kappa_n} \quad \text{Gl. 3.7}$$

$\kappa$  gibt dabei die entsprechende Abweichung des individuellen  $k$ -ten Parameters  $P_{ki}$  für die Beobachtungszeiträume 1 bis  $n$  ( $OCC_1$  bis  $OCC_n$ ) wieder.  $\kappa$  entstammt einer

Standardnormalverteilung mit dem Mittelwert 0 und der Varianz  $\pi^2$ , wobei die Varianz  $\pi^2$  als Modellparameter abgeschätzt wird.  $OCC_n$  wird mit 1 im Modell kodiert, wenn die Daten des entsprechenden Beobachtungszeitraums  $n$  analysiert werden. In allen anderen Fällen, wenn andere Beobachtungseinheiten untersucht werden, wird  $OCC_n$  der Wert 0 zugewiesen [87]. Als Beobachtungseinheit OCC können zum Beispiel die einzelnen Zyklen einer Chemotherapie definiert werden.  $\kappa_1$  entspricht in diesem Fall der Abweichung vom Populationsmittelwert aufgrund der Variabilität des Zyklus 1 ( $OCC_1$ ),  $\kappa_n$  der Abweichung vom Populationsmittelwert aufgrund der Variabilität des Zyklus  $n$  ( $OCC_n$ ).  $OCC_1$  würde in diesem Beispiel mit 1 kodiert werden, wenn die ermittelten Plasmaproben aus Zyklus 1 stammen. Für alle anderen untersuchten Zyklen würde  $OCC_1$  den Wert 0 annehmen. Die Interoccasion-Variabilität sollte immer vor dem Einschluss der Kovariaten in das Modell aufgenommen werden, da im umgekehrten Fall die Modellparameter mit Fehlern behaftet sein können [87].

#### *Restvariabilität*

Mit Hilfe der Restvariabilität wird der nicht erklärbare, d.h. der nicht durch interindividuelle Variabilität und Interoccasion-Variabilität beschriebene Anteil der Abweichung zwischen abgeschätzten und gemessenen Konzentrationen beschrieben. Mögliche Ursachen der nicht erklärbaren Abweichung können Missspezifikationen des Modells, Fehler in der analytischen Messmethode, Fehler bei der Blutentnahme (z.B. Blutentnahme aus dem gleichen Port, durch den die Arzneistoffinfusion läuft) und der Dokumentation oder auch Non-Adhärenz des Patienten während der Arzneimitteltherapie sein [85, 87]. Die Restvariabilität wird häufig mit einem additiven (Gl. 3.8) oder proportionalen (Gl. 3.9) Modell oder einer Kombination aus beiden beschrieben (kombiniertes Fehlermodell, Gl. 3.10) [87].

$$y_{ij} = y_{ij,pred} + \epsilon_{add} \quad \text{Gl. 3.8}$$

$$y_{ij} = y_{ij,pred} \cdot (1 + \epsilon_{prop}) \quad \text{Gl. 3.9}$$

$$y_{ij} = y_{ij,pred} + y_{ij,pred} \cdot \epsilon_{prop} + \epsilon_{add} \quad \text{Gl. 3.10}$$

Die  $j$ -te gemessene Konzentration des  $i$ -ten Individuums wird mit  $y_{ij}$  angegeben. Die vom Modell unter Berücksichtigung der interindividuellen und Interoccasion-Variabilität abgeschätzte Konzentration wird mit  $y_{ij,pred}$  beschrieben. Die Abweichung zwischen gemessener und abgeschätzter Konzentration, die Restvariabilität  $\epsilon$ , ist

standardnormalverteilt mit einem Mittelwert von 0 und einer Varianz  $\sigma^2$ .  $\sigma^2$  wird wie  $\omega^2$  und  $\pi^2$  als Modellparameter abgeschätzt.

Das additive Modell ist vor allem für Situationen geeignet, in denen die Konzentrationen einen engen Wertebereich abdecken, da der absolute Fehler konstant bleibt [85]. Bei Konzentrationen, die sich über einen größeren Wertebereich erstrecken, wird in der Regel das proportionale Modell bevorzugt [119]. Beim proportionalen Modell bleibt die relative Abweichung für den gesamten Konzentrationsbereich konstant, sodass bei Konzentrationen im unteren Wertebereich geringe absolute Fehler und bei höheren Konzentrationen größere absolute Fehler auftreten. Neben dem proportionalen Modell wird für Konzentrationen mit einem breiten Wertebereich häufig auch das kombinierte Modell verwendet [119]. Die additive Komponente dominiert dabei die Restvariabilität bei niedrigen abgeschätzten Konzentrationen, wohingegen die proportionale Komponente bei hohen Konzentrationen stärker ins Gewicht fällt [119]. Die additive Komponente entspricht dabei der Standardabweichung ( $\sqrt{\sigma_{add}^2}$ ), die proportionale Komponente dem Variationskoeffizienten ( $\sqrt{\sigma_{prop}^2} \cdot 100\%$ ).

Aufgrund von Faktoren wie z.B. unterschiedlicher Analytik, verschiedenen Studienzentren, unterschiedlichen Therapieregimen oder unterschiedlicher Anzahl der Konzentrationsmessungen bei den verschiedenen Patienten, kann sich auch die Restvariabilität interindividuell unterscheiden [87]. Bei solch heterogenen Daten kann daher die Implementierung eines Terms der interindividuellen Variabilität auf die Restvariabilität sinnvoll sein [87]. Dadurch kann der Einfluss einzelner Individuen mit schlechter Anpassung auf die Restvariabilität minimiert werden [87]. In Gl. 3.11 ist ein solcher Zusammenhang für ein kombiniertes Fehlermodell dargestellt [87]. Wie im Abschnitt *Interindividuelle Variabilität* beschrieben, wird die interindividuelle Variabilität  $\eta$  exponentiell beschrieben, als Normalverteilung mit Mittelwert 0 und Varianz  $\sigma^2$ .

$$y_{ij} = y_{ij,pred} + (y_{ij,pred} \cdot \epsilon_{prop} + \epsilon_{add}) \cdot e^{\eta_i} \quad \text{Gl. 3.11}$$

### Kovariatenmodell

Das Kovariatenmodell beschreibt den Einfluss bestimmter Faktoren (Kovariaten) auf die pharmakokinetischen Parameter. Als Kovariaten werden z.B. häufig demographische Daten wie Alter, Geschlecht, Körpergewicht, oder auch Laborparameter

und äußere Faktoren, wie Rauchen oder Begleitmedikation der Individuen verwendet. Der Einfluss der Kovariaten geht als feststehender Effekt in das pharmakostochastische Modell ein. Durch den Einfluss der Kovariaten auf die pharmakokinetischen Parameter kann ein Teil der interindividuellen Variabilität erklärt und somit reduziert werden [85]. Bei der Auswahl der Kovariaten sollte allerdings darauf geachtet werden, dass der Einfluss dieser auf die jeweiligen pharmakokinetischen Parameter einem logischen, erklärbaren Grundsatz folgt und z.B. physiologisch begründet werden kann [87, 119].

Der Kovariateneinfluss auf die pharmakokinetischen Parameter lässt sich durch unterschiedliche Modelle beschreiben. Dabei wird unterschieden, ob es sich um kontinuierliche oder kategoriale Kovariaten handelt. Für kontinuierliche Kovariaten wird der Einfluss meist mit linearen (Gl. 3.12), exponentiellen (Gl. 3.13) oder Power-Modellen (Gl. 3.14) beschrieben, die häufig auf den Median der entsprechenden Kovariate zentriert sind [119]. Die Zentrierung auf den Median der Kovariaten verhindert eine Parameterabschätzung außerhalb des beobachteten Bereichs und bietet den Vorteil von stabiler abgeschätzten Parametern im Vergleich zu unzentrierten Modellen [87, 119].

$$P_{ki,cov} = \theta_k \cdot (1 + \theta_{cov} \cdot (Z_i - Z_{median})) \cdot e^{\eta_i} \quad \text{Gl. 3.12}$$

$$P_{ki,cov} = \theta_k \cdot e^{\theta_{cov} \cdot (Z_i - Z_{median})} \cdot e^{\eta_i} \quad \text{Gl. 3.13}$$

$$P_{ki,cov} = \theta_k \cdot \left( \frac{Z_i}{Z_{median}} \right)^{\theta_{cov}} \cdot e^{\eta_i} \quad \text{Gl. 3.14}$$

$P_{ki,cov}$  gibt dabei den k-ten Parameter des i-ten Individuums unter Berücksichtigung des Kovariateneinflusses und der interindividuellen Variabilität  $\eta_i$  an.  $\theta_k$  beschreibt den Populationsmittelwert des k-ten Parameters.  $\theta_{cov}$  quantifiziert den Einfluss der Kovariate  $z$ , wobei  $z_i$  den individuellen Kovariatenwert und  $z_{median}$  den Median der Kovariate  $z$  in der Population angibt.

Mit dem Vorwärtseinschluss-Rückwärtsschluss-Verfahren wird auf Signifikanz des Einflusses der unterschiedlichen Kovariaten getestet [121]. Dabei wird häufig ein Signifikanzniveau von  $\alpha=0,05$  für das Vorwärtseinschlussverfahren festgelegt [85], was einer Reduktion der Objektiven Funktion (OF) um 3,84 Einheiten entspricht [85, 119]. Für das Rückwärtsschlussverfahren wird anschließend meist ein strengeres

Signifikanzniveau von z.B.  $\alpha=0,01$  definiert [85], was einem Anstieg der OF um 6,64 Einheiten entspricht. Beim Vorwärtseinschlussverfahren wird dabei jede Kovariate separat in das Modell aufgenommen und auf Signifikanz geprüft. Die Kovariate mit dem stärksten signifikanten Einfluss wird in das Modell aufgenommen. Anschließend wird erneut nacheinander für die restlichen Kovariaten untersucht, ob sich durch den zusätzlichen Einschluss dieser Kovariaten das Modell signifikant verbessert. Der beschriebene Prozess wird solange durchgeführt, bis keine der zu testenden Kovariaten mehr einen signifikanten Einfluss auf die ausgewählten Modellparameter hat. Das anschließende Rückwärtsausschlussverfahren basiert auf dem entgegengesetzten Prinzip. Die im Vorwärtseinschlussverfahren detektierten Kovariaten werden im Rückwärtsausschlussverfahren nacheinander aus dem Modell entfernt. Wenn sich das Modell dadurch signifikant verschlechtert ( $\alpha=0,01$ ), bleiben die Kovariaten im finalen Modell erhalten.

Die Kovariatenanalysen in dieser Arbeit basierend auf dem Vorwärtseinschluss-Rückwärtsausschluss-Verfahren wurden automatisiert mit Hilfe von PsN<sup>®</sup> durchgeführt [122]. Sowohl für die Kovariatenanalyse des 5-FU-Modells als auch des Paclitaxel-Modells wurden für jede kontinuierliche Kovariate jeweils die oben beschriebenen Modelle getestet. Für kategoriale Kovariaten wurde ein lineares Modell getestet [122]. Die untersuchten Kovariaten sind in Kap. 3.3.5 und 3.3.6 angegeben.

### 3.3.3 Modellevaluierung

Während der Modellentwicklung werden unterschiedliche Modelle zur Beschreibung der vorhandenen Daten getestet. Zur objektiven Beurteilung und zum Vergleich der Anpassungsgüte bzw. Abschätzgenauigkeit der einzelnen Modelle sind Methoden zur Modellevaluierung von großer Bedeutung. Durch die Modellevaluierung wird untersucht, wie gut das jeweilige Modell die gemessenen Daten beschreiben kann. Bisher besteht kein Konsensus über ein geeignetes, allgemeingültiges Vorgehen bei der Validierung von populationspharmakokinetischen Modellen [123]. In der Regel werden mehrere statistische und graphische Methoden zur Modellevaluierung verwendet, die im Folgenden genauer erläutert werden. In dieser Arbeit wurden alle hier aufgeführten Methoden angewendet. Rechenintensive Analysen, wie z.B. das Bootstrap-Verfahren oder der Visual Predictive Check, wurden dabei nur für zentrale Modelle während der Modellentwicklung und für die finalen Modelle durchgeführt.

### Objektive Funktion

Die in Kap. 3.3.1 beschriebene Objektive Funktion (OF) kann zum Vergleich zweier Modelle herangezogen werden. Es handelt sich dabei um eine statistische Methode der Modellevaluierung. Bei dem sogenannten *Likelihood-Ratio-Test* wird die Differenz der OF-Werte (*objective function value*, OFV) zweier Modelle berechnet. Da diese Differenz ( $\Delta\text{OFV}$ ) annähernd  $\chi^2$ -verteilt ist [87], kann für ein festgelegtes Signifikanzniveau bei definierter Anzahl von Freiheitsgraden überprüft werden, ob sich die Modelle signifikant hinsichtlich ihres OFV unterscheiden. Die Anzahl der Freiheitsgrade entspricht dabei der Anzahl der Parameter, in denen sich die zu vergleichenden Modelle unterscheiden. Wird z.B. Modell 1 mit Modell 2 verglichen, wobei in Modell 2 ein zusätzlicher Parameter abgeschätzt wird, muss die Objektive Funktion von Modell 2 im Vergleich zu Modell 1 um mindestens 3,84 niedriger sein, um bei einem Signifikanzniveau von  $\alpha=0,05$  statistisch signifikant besser zu sein. In Tab. 3.7 sind beispielhaft einige Signifikanzniveaus mit entsprechenden  $\Delta\text{OFV}$  für verschiedene Freiheitsgrade angegeben.

Tab. 3.7: Differenz in der Objektiven Funktion zweier Modelle basierend auf der  $\chi^2$ -Verteilung in Abhängigkeit vom Signifikanzniveau  $\alpha$  und der Anzahl der Freiheitsgrade

Anzahl der Freiheitsgrade	$\alpha=0,05$	$\alpha=0,01$	$\alpha=0,005$
1	3,84	6,64	7,88
2	5,99	9,21	10,60
3	7,81	11,34	12,84

### Shrinkage-Effekt

Wenn nur wenige Datenpunkte pro Patient vorhanden sind bzw. die erhobenen Daten nur einen geringen Informationsgehalt für die zu bestimmenden Parameter (z.B. durch wenig informative Probenentnahmezeiten) aufweisen, kann der sogenannte *Shrinkage-Effekt* auftreten [124]. Durch den geringen Informationsgehalt der vorhandenen Daten verringert sich die interindividuelle Variabilität, sodass sich die individuellen Werte des entsprechenden pharmakokinetischen Parameters dem Populationsmittelwert annähern [124]. Dieses Phänomen wird als  $\eta$ -*Shrinkage* bezeichnet und kann mit Hilfe der Standardabweichung (SD) der individuellen  $\eta$ -Werte

und der vom Modell abgeschätzten zugehörigen Varianz  $\omega^2$  quantifiziert werden (Gl. 3.15) [124]:

$$\eta\text{-Shrinkage} = \left(1 - \frac{SD(\eta)}{\sqrt{\omega^2}}\right) \cdot 100 [\%] \quad \text{Gl. 3.15}$$

Ebenso wie die individuellen pharmakokinetischen Parameter können auch die individuell vorhergesagten Konzentrationen (IPRED) von einer datenarmen Situation beeinflusst sein. In diesem Fall nähern sich die IPRED den gemessenen Konzentrationen an, was zu einer irreführenden, scheinbar perfekten Anpassung führt, wenn man IPRED gegen die gemessenen Konzentrationen aufträgt [124]. Dieser Fall wird als  $\epsilon$ -Shrinkage bezeichnet und kann mit Hilfe der Standardabweichung (SD) der individuell gewichteten Residuen (IWRES) berechnet werden (Gl. 3.16) [124].

$$\epsilon\text{-Shrinkage} = (1 - SD(IWRES)) \cdot 100 [\%] \quad \text{Gl. 3.16}$$

Bei  $\eta$ - und  $\epsilon$ -Shrinkage-Effekten über 20-30 % sollten Modelldiagnosen basierend auf individuellen pharmakokinetischen Parametern mit Vorsicht interpretiert werden, da Modellmissspezifikationen vorliegen könnten, die graphisch nur schwer detektierbar sind [124].

### *Bootstrap*

Das *Bootstrap*-Verfahren wird in der Regel zur nichtparametrischen Bestimmung der Konfidenzintervalle von Modellparametern verwendet, wobei in dieser Arbeit das 90 %-Konfidenzintervall basierend auf dem 5 und 95 %-Perzentil angegeben wird. Aus dem vorhandenen Originaldatensatz werden durch Ziehen mit Zurücklegen zufällige, neue Datensätze in Größe des Originaldatensatzes generiert [119]. Für die korrekte Ermittlung von Konfidenzintervallen sind in der Regel 1000 Replikationen ausreichend, entsprechend wurde das Verfahren in dieser Arbeit angewendet. Für jeden generierten Datensatz werden mit Hilfe des Modells die entsprechenden Populationsparameter abgeschätzt, aus denen anschließend nichtparametrisch Lage- und Streuungsmaße, wie z.B. Mittelwert und Standardabweichung, bestimmt werden. In dieser Arbeit wurde das *Bootstrap*-Verfahren automatisiert mit PsN<sup>®</sup> durchgeführt [125].

### Graphiken zur Bewertung der Anpassungsgüte

Für die graphische Beurteilung von Modellmissspezifikationen werden unterschiedliche, sogenannte *Goodness-of-Fit* (GOF)-Abbildungen erstellt:

Basierend auf den Populationsmittelwerten (d.h. ohne  $\eta$ ,  $\kappa$ ,  $\varepsilon$ ) werden die vom Modell vorhergesagten Konzentrationen (PRED) gegen die gemessenen Konzentrationen (OBS) aufgetragen. Dabei sollten die Daten bei guter Anpassungsgüte nah und zufällig um die Identitätslinie streuen [85]. In gleicher Weise werden die individuell vorhergesagten Konzentrationen (IPRED) gegen die OBS aufgetragen. Bei den IPRED ist im Vergleich zu den PRED noch die interindividuelle Variabilität und Interoccasion-Variabilität berücksichtigt. Wie bereits erwähnt, sollten die letztgenannten Graphiken allerdings bei hohen *Shrinkage*-Werten kritisch bewertet werden.

Durch das Auftragen der individuell gewichteten Residuen (IWRES) gegen die IPRED können Modellfehlspezifikationen im Modell der Restvariabilität detektiert werden [119]. Die IWRES berechnen sich aus der gewichteten Differenz von OBS und IPRED, wobei der Wichtungsfaktor in dieser Arbeit der Restvariabilität, ausgedrückt durch deren Varianz  $\sigma^2$ , entspricht (Gl. 3.17).

$$IWRES = \frac{(OBS - IPRED)}{\sqrt{\sigma^2}} \quad \text{Gl. 3.17}$$

Eine gute Anpassungsgüte liegt bei symmetrischer Verteilung der IWRES um Null vor [119].

Trotz der Verwendung der FOCE-Methode werden die gewichteten Residuen (WRES) mit NONMEM® basierend auf der FO-Methode bestimmt, was die WRES in diesem Fall zu schlechteren und manchmal irreführenden diagnostischen Parametern macht [119]. Daher wurde von Hooker et al. eine Methode entwickelt, um konditionell gewichtete Residuen (CWRES) basierend auf der FOCE-Methode zu bestimmen und somit eine angemessene Darstellung der Residuen zu ermöglichen [126]. Die CWRES wurden in dieser Arbeit unter Verwendung der FOCE-Methode direkt von NONMEM® ausgegeben und gegen die Zeit und PRED aufgetragen. Entsprechend der IWRES sind auch die CWRES bei einer guten Anpassung des Modells an die vorhandenen Daten symmetrisch um Null verteilt.

In dieser Arbeit wurden alle GOF-Abbildungen mit Xpose® automatisch für jedes getestete Modell erzeugt.



### *Visual Predictive Check*

Der Visual Predictive Check (VPC) ermöglicht neben den GOF-Abbildungen eine weitere graphische Beurteilung der Anpassungsgüte eines Modells. Beim VPC werden Konzentrations-Zeit-Profile simuliert. In der Regel werden mindestens 1000 Simulationen mit dem Originaldatensatz basierend auf den vom Modell abgeschätzten Modellparametern ausgeführt [119]. Durch das Statistikmodell wird die Variabilität in den simulierten Konzentrationen erzeugt [119]. Mittels deskriptiver Statistik werden aus den simulierten Konzentrationen der Median und das 5 und 95 %-Perzentil ermittelt, wobei die ermittelten Perzentile die Grenzen des 90 %-Vorhersageintervalls darstellen. Der mediane Konzentrations-Zeit-Verlauf der simulierten Daten mit entsprechendem 90 %-Vorhersageintervall wird anschließend mit den gemessenen Konzentrationen gemeinsam graphisch dargestellt. Die gemessenen Konzentrationen sollten bei einem Modell mit gutem Vorhersagevermögen idealerweise zu 90 % im 90 %-Vorhersageintervall liegen.

Alle VPC in dieser Arbeit wurden automatisiert mit PsN<sup>®</sup> durchgeführt [127] und mit Xpose<sup>®</sup> graphisch ausgewertet. Pro VPC wurden jeweils 1000 Simulationen durchgeführt.

### **3.3.4 Simulationen**

Im Rahmen dieser Arbeit wurden auf der Grundlage pharmakokinetischer Modelle unterschiedliche Simulationen durchgeführt. Für alle Simulationen wurde die Software NONMEM<sup>®</sup> verwendet. Bei der Optimierung eines Probenentnahmeschemas für ein TDM (siehe Kap. 3.5.1) bzw. bei der Kreuzvalidierung der Dosierungsrechner (siehe Kap. 3.6.3) wurden die Simulationen genutzt, um Referenzwerte für die Bewertung des Vorhersagevermögens zu generieren. Weiterhin wurden mit Hilfe von Simulationen Paclitaxelplasmakonzentrationen erzeugt, um entwickelte Dosisalgorithmen zu überprüfen (siehe Kap. 3.5.3.2 und 3.5.4.3). Bei den in dieser Arbeit durchgeführten Simulationen handelt es sich um stochastische, sogenannte Monte Carlo-Simulationen. Dabei wird aus einer multivariaten Verteilung, charakterisiert durch den Mittelwert der Populationsparameter und dessen zugehörige Varianz, zufällig eine gewünschte Anzahl neuer Modellparametersätze generiert. Für jeden generierten Modellparametersatz wird anschließend das zugehörige Ergebnis des Modells berechnet, im Fall eines pharmakokinetischen Modells z.B. die Arzneistoffkonzentration. Monte Carlo-Simulationen lassen nicht nur Rückschlüsse auf die

typischen Modellergebnisse zu, sondern auch auf die Verteilungen von Modellergebniswerten, also die Variabilität in einer Population.

### **3.3.5 Pharmakokinetische Modellierung von Fluorouracil**

Die pharmakokinetische Modellierung und Modellevaluierung wurde entsprechend den in Kap. 3.3.2 und 3.3.3 beschriebenen Methoden durchgeführt. Die pharmakokinetische Modellierung der in Kap. 3.1.1 beschriebenen Daten erfolgte auf Grundlage publizierter pharmakokinetischer Modelle von 5-FU, die den Plasmakonzentrations-Zeit-Verlauf mittels eines linearen 1-Kompartiment-Modells beschreiben [29, 104, 128–131]. Alter, Geschlecht, Körperoberfläche und die Infusionszeit (24, 46, 96, 120 Stunden) wurden als Kovariaten auf Verteilungsvolumen und Clearance getestet. Das Signifikanzniveau des Vorwärtseinschlussverfahrens der Kovariatenanalyse wurde mit  $\alpha=0,05$ , das des Rückwärtsschlussverfahrens mit  $\alpha=0,01$  festgelegt. Die Visual Predictive Checks (VPC) wurden nach Infusionszeit stratifiziert. Aufgrund der geringen Patientenzahl mit einer Infusionszeit von 96 Stunden ( $n=5$ ), wurde für diese Patientengruppe kein VPC erstellt.

### **3.3.6 Pharmakokinetische Modellierung von Paclitaxel**

Als Grundlage für die pharmakokinetische Modellierung der Daten der wöchentlichen Paclitaxelgabe diente das pharmakokinetische Modell von Joerger et al. [71], das für eine 3-stündige Paclitaxelinfusion mit 3-wöchentlicher Wiederholung beschrieben wurde. Dabei handelt es sich um ein 3-Kompartiment-Modell mit nichtlinearer Elimination, nichtlinearer Verteilung zum ersten peripheren Kompartiment und linearer Verteilung zum zweiten peripheren Kompartiment (siehe auch Abb. 3.2). Von Mross et al. [132] wurde für eine 1-stündige Paclitaxelinfusion ein lineares 2-Kompartiment-Modell beschrieben. Da die Mehrzahl der zu untersuchenden Patienten eine 1-stündige Infusion erhielt, wurde daher auch dieses Modell getestet. Da die gemessenen Konzentrationen einen breiten Konzentrationsbereich abdeckten, wurden zur stabileren Parameterabschätzung für die pharmakokinetische Modellierung log-transformierte Daten der Paclitaxelkonzentration genutzt. Als Kovariaten gingen Geschlecht, Alter, Körperoberfläche und Infusionsdauer (Paclitaxelinfusion über 1, 1,75 oder 3 h) in die Kovariatenanalyse ein. Für die Kovariatenanalyse wurde entsprechend dem von Joerger et al. beschriebenen

pharmakokinetischen Modell [71] ein Signifikanzniveau von  $\alpha=0,01$  für das Vorwärtseinschlussverfahren und ein Signifikanzniveau von  $\alpha=0,005$  für das Rückwärtsausschlussverfahren festgelegt. Die Modellevaluierung erfolgte entsprechend der in Kap. 3.3.3 beschriebenen Methoden.

Die Modellentwicklung einschließlich der nachfolgenden Untersuchungen zur Optimierung des TDM-Probenentnahmeschemas und der Entwicklung eines Dosisalgorithmus dienten als Vorarbeit für die Entwicklung eines Dosierungsrechners für die wöchentliche Paclitaxelgabe. Kovariaten wurden im Dosierungsrechner nicht berücksichtigt, um die Anwendung so einfach wie möglich zu halten. Daher wurden im Anschluss an die Modellentwicklung alle weiteren *In-silico*-Untersuchungen (siehe Kap. 3.5.4) mit dem pharmakokinetischen Basismodell durchgeführt.

### 3.4 Bewertung des Vorhersagevermögens pharmakokinetischer Modelle

Von einem Modell werden möglichst präzise und korrekte Parameterschätzungen erwartet. Das Vorhersagevermögen pharmakokinetischer Modelle kann mittels Richtigkeit und Präzision quantifiziert werden [133]. Die empirischen Bayes-Schätzwerte (EBE) der Modellparameter wurden mit den gemessenen („wahren“) Parametern verglichen, wobei die gemessenen Werte in diesem Fall die individuellen Referenzwerte ( $Ref_{ind}$ ) für den Vergleich darstellten. Bei der Ermittlung der optimalen Probenentnahmezeitpunkte für ein TDM wurden die EBE verschiedener reduzierter Probenentnahmeschemata mit den abgeschätzten Parametern eines engmaschigen Probenentnahmeschemas verglichen. Die EBE des engmaschigen Probenentnahmeschemas dienten in diesem Fall als  $Ref_{ind}$  (siehe auch Kap. 3.5.1 und 3.6.3).

#### 3.4.1 Richtigkeit (Bias)

Zur Abschätzung der Richtigkeit wurden für normalverteilte Vorhersagefehler (PE) (Gl. 3.18) der mittlere Vorhersagefehler (MPE) (Gl. 3.19) und der relative MPE (Gl. 3.21) bestimmt [89, 133].

$$\text{Vorhersagefehler (PE)} = EBE - Ref_{ind} \quad \text{Gl. 3.18}$$

$$\text{Mittlerer Vorhersagefehler (MPE)} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n PE_i \quad \text{Gl. 3.19}$$

$$\text{Relativer Vorhersagefehler (RPE) [\%]} = \frac{(EBE - Ref_{ind})}{Ref_{ind}} \times 100 \quad \text{Gl. 3.20}$$

$$\text{Relativer MPE [\%]} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n RPE_i \quad \text{Gl. 3.21}$$

Für nicht-normalverteilte Vorhersagefehler wurden der Median aller PE (Median-PE) und der Median aller RPE (Median-RPE) ermittelt [133]. Mit Hilfe des Shapiro-Wilk-Tests wurde auf Normalverteilung der PE getestet.

Des Weiteren wurden Streudiagramme zur visuellen Beurteilung der Richtigkeit erstellt, wobei die Datenpaare in einer x-y-Graphik gegenübergestellt wurden. Ebenfalls wurde der Spearman-Korrelationskoeffizient (r) bestimmt (zweiseitig, p=0,05).

### 3.4.2 Präzision

Für normalverteilte Vorhersagefehler (PE) wurde die Präzision als Wurzel aus dem mittleren Quadrat der Vorhersagefehler (RMSE) (Gl. 3.22) oder als relativer RMSE (Wurzel aus dem mittleren Quadrat des relativen Vorhersagefehlers) (Gl. 3.23) ermittelt [89, 133]:

$$RMSE = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (PE_i)^2} \quad \text{Gl. 3.22}$$

$$\text{Relativer RMSE [\%]} = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (RPE_i)^2} \quad \text{Gl. 3.23}$$

Die Präzision nicht-normalverteilter PE wurde als Median der Beträge der PE (Median-UPE) (Gl. 3.24) und als Median der Beträge der relativen PE (Median-RUPE) (Gl. 3.25) bestimmt [133]:

$$\text{Betrag des Vorhersagefehlers (UPE)} = |PE_i| \quad \text{Gl. 3.24}$$

$$\text{Relativer UPE [\%]} = |RPE_i| \quad \text{Gl. 3.25}$$

### 3.5 Pharmakokinetische *In-silico*-Analysen

#### 3.5.1 Optimierung des Probenentnahmezeitpunktes für ein TDM

Um eine pharmakokinetisch gesteuerte Dosisanpassung im klinischen Alltag zu etablieren, sollte die Anzahl der Blutproben, die für die Bestimmung der Zielparameter notwendig sind, pro Patient so gering wie möglich gehalten werden. Die optimalen Entnahmezeiten für die erfolgreiche Vorhersage der Zielparameter sind dabei von entscheidender Bedeutung. Die Analyse der Optimierung des Probenentnahmezeitpunktes für ein TDM wurde für 5-FU und die wöchentliche Paclitaxelgabe durchgeführt.

Für die Optimierung des TDM-Probenentnahmezeitpunktes wurden unterschiedliche Probenentnahmeschemata hinsichtlich der Abschätzgenauigkeit der pharmakokinetischen Zielparameter miteinander verglichen. Dazu wurden Datensätze mit 1000 Patienten und einem umfangreichen Probenentnahmeschema erstellt. Um in den simulierten Datensätzen eine Dosierung nach Körperoberfläche zu ermöglichen, wurden zufällige Werte für die Körperoberfläche mit Hilfe der „rnorm“-Funktion in R® generiert. Die „rnorm“-Funktion simuliert zufällige Werte aus einer Normalverteilung bei vorab definiertem Mittelwert und Standardabweichung. Die generierten Werte der Körperoberfläche lagen zwischen 1,4 und 2,4 m<sup>2</sup>, der Mittelwert bei 1,9 m<sup>2</sup>. Mit Hilfe der vorher entwickelten pharmakokinetischen Modelle (siehe Kap. 3.3.5 und 3.3.6) wurden die Plasmakonzentrationen der jeweiligen Arzneistoffe für das umfangreiche Probenentnahmeschema simuliert. Anschließend wurden auf Basis dieser Datensätze mit den entsprechenden pharmakokinetischen Modellen Bayes-Abschätzungen zur Bestimmung der empirischen Bayes-Schätzwerte (EBE) durchgeführt. Die EBE basierend auf dem umfangreichen Probenentnahmeschema wurden als Referenz verwendet, um das Vorhersagevermögen der reduzierten Probenentnahmeschemata zu beurteilen. Die Bewertung des Vorhersagevermögens der einzelnen reduzierten Probenentnahmeschemata erfolgte entsprechend der in Kap. 3.4 beschriebenen Methoden. Die spezifische Vorgehensweise zur Optimierung der Probenentnahmezeitpunkte für 5-FU, als auch Paclitaxel als 3-wöchentliche und wöchentliche Infusion sind in den nachfolgenden Kap. 3.5.2 bis 3.5.4 detaillierter beschrieben.

### 3.5.2 Fluorouracil

#### 3.5.2.1 Optimierung des Probenentnahmezeitpunktes für ein TDM

Die reduzierten Probenentnahmeschemata wurden hinsichtlich der korrekten Vorhersage der individuellen AUC-Werte miteinander verglichen. Der Datensatz ( $n=1000$ ) bestand aus je 250 Patienten mit einer Infusionszeit von 24, 46, 96 und 120 Stunden. Die Dosen der unterschiedlichen Infusionszeiten betrugen für die 24 h-Infusion  $2000 \text{ mg/m}^2$ , für die 46 h-Infusion  $2400 \text{ mg/m}^2$ , für die 96 h-Infusion  $4000 \text{ mg/m}^2$  und für die 120 h-Infusion  $5000 \text{ mg/m}^2$ . Das umfangreiche Probenentnahmeschema (S1) umfasste für jede der vier Infusionszeiten insgesamt 18 Plasmaproben. In Tab. 3.8 sind die einzelnen Probenentnahmezeitpunkte der unterschiedlichen Infusionszeiten des umfangreichen Schemas S1 dargestellt.

Tab. 3.8: Umfangreiches Probenentnahmesschema (S1) für das TDM von 5-FU getrennt nach unterschiedlichen Infusionszeiten

Entnahmezeitpunkte nach Beginn der 24 h-Infusion [h]								
0,25	0,5	0,75	1	1,5	2	6	10	16
22	24	24,08	24,17	24,25	24,33	24,42	24,5	25
Entnahmezeitpunkte nach Beginn der 46 h-Infusion [h]								
0,25	0,5	0,75	1	1,5	2	6	18	36
44	46	46,08	46,17	46,25	46,33	46,42	46,5	47
Entnahmezeitpunkte nach Beginn der 96 h-Infusion [h]								
0,25	0,5	0,75	1	1,5	2	12	36	72
94	96	96,08	96,17	96,25	96,33	96,42	96,5	97
Entnahmezeitpunkte nach Beginn der 120 h-Infusion [h]								
0,25	0,5	0,75	1	1,5	2	12	48	96
118	120	120,08	120,17	120,25	120,33	120,42	120,5	121

Aufgrund der additiven Komponente des kombinierten Restfehlermodells des pharmakokinetischen (PK) Modells wurden zunächst für einige Patienten im niedrigen Konzentrationsbereich negative Konzentrationen simuliert. Dieses Phänomen kann ausschließlich bei Simulationen mit PK-Modellen auftreten, die eine additive

Restfehlerkomponente besitzen. In den Fällen, in denen negative Konzentrationen simuliert wurden, wurden die entsprechend simulierten IPRED (simulierte Konzentrationen mit interindividueller Variabilität aber ohne Restvariabilität), die immer positive Werte annehmen, für die weitere Untersuchung verwendet.

Unter Berücksichtigung der Praktikabilität eines TDM in der klinischen Routine wurden acht reduzierte Probenentnahmeschemata mit jeweils ein, zwei bzw. drei Plasmaproben (S2-S9) untersucht (Tab. 3.9).

Tab. 3.9: Reduzierte Probenentnahmeschemata für das TFM von 5-FU

	Reduzierte Schemata	Entnahmezeitpunkt der Blutprobe
Eine Probe	S2	1 h nach Beginn der Infusion
	S3	2 h vor Ende der Infusion
	S4	5 min nach Ende der Infusion
Zwei Proben	S5	15 min nach Beginn der Infusion + 2 h bevor Ende der Infusion
	S6	1 h nach Beginn der Infusion + 2 h bevor Ende der Infusion
	S7	2 Stunden vor Ende der Infusion + 5 min nach Ende der Infusion
Drei Proben	S8	15 min nach Beginn der Infusion + 1 h nach Beginn der Infusion + 2 h bevor Ende der Infusion
	S9	1 h nach Beginn der Infusion + 2 h bevor Ende der Infusion + 5 min nach Ende der Infusion

### 3.5.2.2 Vergleich des Vorhersagevermögens von pharmakokinetischem Modell und „Rechteck-Methode“

In der C-II-009-Studie wurde untersucht, ob mittels pharmakokinetischer Dosisanpassung von 5-FU die in der Literatur als effektiv und sicher beschriebene Ziel-AUC von 20-30 mg·h/L erreicht werden kann (siehe Kap. 3.1.1.1) [103]. Die Ziel-AUC wurde mit Hilfe der „Rechteck-Methode“ berechnet. In die entsprechende Gleichung (Gl. 3.26) fließen die im Steady-State gemessene 5-FU-Konzentration ( $C_{ss}$ ) und die Infusionsdauer ein:

$$AUC [mg \cdot h/L] = \text{Infusionsdauer} [h] \cdot C_{ss} [mg/L] \quad \text{Gl. 3.26}$$

In Abb. 3.3 ist exemplarisch die mit der „Rechteck-Methode“ berechnete 5-FU-AUC (graue Fläche) dargestellt.

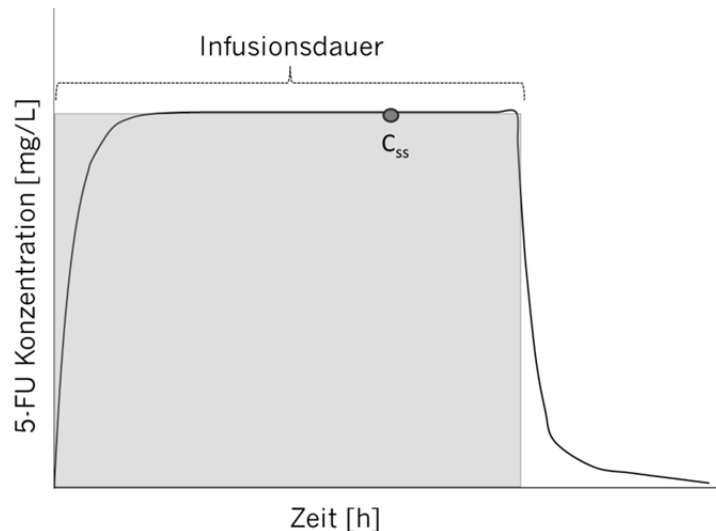


Abb. 3.3: Typischer Konzentrations-Zeit-Verlauf während einer 5-FU-Dauerinfusion. Die graue Fläche stellt die AUC berechnet nach der „Rechteck-Methode“ dar (Multiplikation der 5-FU-Konzentration im Steady-State ( $C_{ss}$ ) mit der Infusionsdauer).

Wie in Abb. 3.3 erkennbar, wird mit Hilfe der „Rechteck-Methode“ nicht die tatsächliche AUC des Konzentrations-Zeit-Verlaufs bestimmt, sondern lediglich eine Annäherung. Das AUC-Vorhersagevermögen der „Rechteck-Methode“ und das des vorher entwickelten pharmakokinetischen Modells (siehe Kap. 3.3.5) wurden daher miteinander verglichen. Der Datensatz mit einer Probenentnahme zwei Stunden vor Ende der Infusion (5-FU-Schema 3, Tab. 3.9) wurde für die Abschätzung der AUC mit beiden Methoden verwendet. Bei einer Probenentnahme zwei Stunden vor Ende der Infusion ist gewährleistet, dass sich die 5-FU-Plasmakonzentrationen im Steady-State befinden. Mit dem pharmakokinetischen Modell wurde eine Bayes-Abschätzung zur Bestimmung der empirischen Bayes-Schätzwerte (EBE) durchgeführt. Die AUC des pharmakokinetischen Modells wurde anschließend mit Hilfe der Dosis (D) der 5-FU-Infusion und der individuell abgeschätzten Clearance (CL) wie folgt bestimmt (Gl. 3.27):

$$AUC [mg \cdot h/L] = \frac{D [mg]}{CL [L/h]} \quad \text{Gl. 3.27}$$



Die EBE basierend auf dem Datensatz mit umfangreichen Probenentnahmeschema (5-FU-Schema 1, Tab. 3.8) wurden als Referenz verwendet, um das Vorhersagevermögen der „Rechteck-Methode“ und des pharmakokinetischen Modells mit reduziertem Probenentnahmeschema zu vergleichen.

Die Bewertung des Vorhersagevermögens erfolgte entsprechend der in Kap. 3.4 beschriebenen Methoden. Zusätzlich wurden die auf dem beschriebenen Dosisalgorithmus (Tab. 3.3) basierenden Dosisempfehlungen zwischen „Rechteck-Methode“ und pharmakokinetischem Modell miteinander verglichen, die sich durch unterschiedlich abgeschätzte AUC-Werte der beiden Methoden ergeben konnten.

### 3.5.3 Paclitaxel als 3-wöchentliche Infusion

Für die Optimierung des Probenentnahmezeitpunktes für neutrophile Granulozyten und die Untersuchung des Einflusses der Kovariaten auf die Abschätzung der Paclitaxel- $T_{c>0,05\mu M}$  wurden die bis zum 24.02.2014 in die CEPAC-TDM-Studie eingeschlossenen Patienten ausgewertet. Insgesamt waren bis zu diesem Zeitpunkt 279 Patienten rekrutiert. Die demographischen Daten sind in Tab. 3.10 angegeben. Für die in den Kap. 3.5.3.1 und 3.5.3.2 beschriebenen pharmakokinetischen Auswertungen wurden nur die Daten der Interventionsgruppe benötigt.

Tab. 3.10: Mittlere demographische Daten der bis zum 24.02.2014 rekrutierten CEPAC-TDM-Patienten

	Kontrollgruppe (Dosierung nach Körperoberfläche)	Interventionsgruppe (PK-gesteuerte Dosierung)
Anzahl Patienten	137	142
männlich	68 %	66 %
Alter (Spanne) [Jahre]	64 (40-75)	63 (43-77)
Gewicht (Spanne) [kg]	75 (42-138)	72 (43-117)
KOF (Spanne) [m <sup>2</sup> ]	1,87 (1,38-2,52)	1,84 (1,32-2,32)
Bilirubin (Spanne) [ $\mu M$ ]	7 (3-22)	7 (2-21)

PK: Pharmakokinetik

### 3.5.3.1 Optimierung des Probenentnahmezeitpunktes für neutrophile Granulozyten

In der CEPAC-TDM-Studie wurde an Tag 1 (Basiswert der Neutrophilen) und 15 ( $\pm 2$ ) Tage nach Beginn des jeweiligen Chemotherapiezyklus die absolute Neutrophilenzahl (ANC) bestimmt, beruhend auf der Annahme, dass etwa zwei Wochen nach der Paclitaxelinfusion der Nadir auftritt [19]. Mit Hilfe des beschriebenen PK/PD-Modells von Paclitaxel [77] wurde überprüft, ob mit der Probenentnahme an Tag 15 ( $\text{ANC}_{\text{d15}}$ ) ( $\pm 2$ ) tatsächlich der ANC-Nadir der CEPAC-TDM-Patienten erfasst wurde.

Die Daten der CEPAC-TDM-Patienten (Stand: 24.02.2014) wurden für diese Analyse zyklusweise zunächst mit dem beschriebenen pharmakokinetischen Modell für Paclitaxel (siehe Kap. 3.1.2.6) [77] ausgewertet. Die mit dem pharmakokinetischen Modell abgeschätzten empirischen Bayes-Schätzwerte (EBE) der Patienten wurden anschließend neben den individuell an Tag 1 und 15 ( $\pm 2$ ) gemessenen ANC-Werten als Eingabe für das pharmakodynamische Modell von Paclitaxel verwendet [77, 86]. Mit einem in der Literatur beschriebenen semiphysiologischen Neutropeniemodell kann der Verlauf der Neutrophilen in Abhängigkeit von der Paclitaxel-Pharmakokinetik beschrieben werden [77, 86]. Das Neutropeniemodell (Abb. 3.4) beinhaltet ein Kompartiment, das die Vorläuferzellen darstellt. Dieses Kompartiment ist über Transitkompartimente, die die Zeit der Reifung der Neutrophilen im Knochenmark beschreiben (mittlere Transitzeit, MTT), mit dem Kompartiment der im Blut zirkulierenden Neutrophilen verbunden. Der Feedbackmechanismus (FB), charakterisiert durch die Feedbackkonstante  $\gamma$ , imitiert den Effekt von endogen freigesetzten Wachstumsfaktoren als Antwort auf eine zu geringe Neutrophilenzahl in der systemischen Zirkulation. Die Elimination der zirkulierenden Neutrophilen wird durch die Eliminationsgeschwindigkeitskonstante  $k_{\text{zirk}}$  beschrieben. Die Proliferationsgeschwindigkeitskonstante ( $k_{\text{prol}}$ ) wird charakterisiert durch das Ausmaß des Feedbackmechanismus (FB), die Geschwindigkeitskonstante zwischen den Transitkompartimenten ( $k_{\text{tr}}$ ) und den myelotoxischen Effekt von Paclitaxel ( $E_{\text{Paclitaxel}}$ ). Der Einfluss der Paclitaxelplasmakonzentration ( $C_{\text{Paclitaxel}}$ ) auf die Proliferationsrate der Vorläuferzellen geht über folgende lineare Beziehung in das pharmakodynamische Modell ein (Gl. 3.28) [77], wobei der „Slope“-Parameter die individuelle Knochenmarksensitivität gegenüber Paclitaxel beschreibt.

$$k_{\text{prol}} = k_{\text{tr}} \cdot \text{FB} \cdot (1 - \text{Slope} \cdot C_{\text{Paclitaxel}})$$

Gl. 3.28

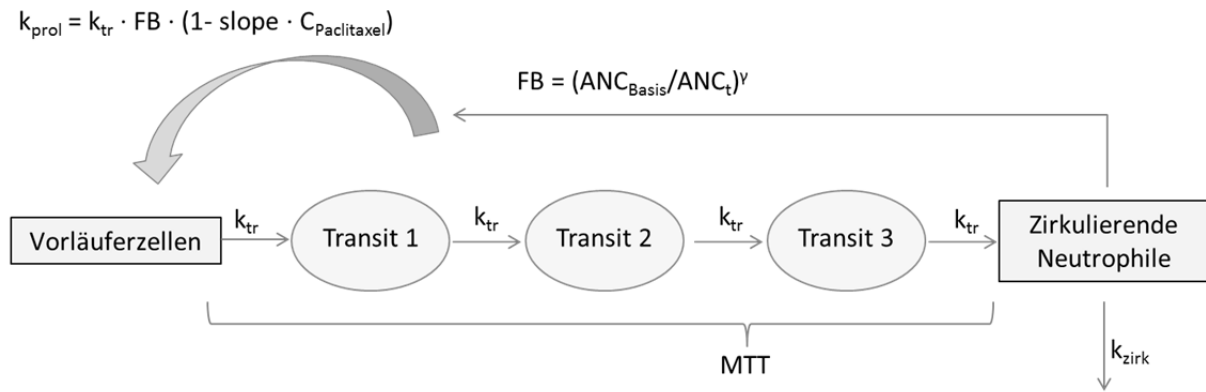


Abb. 3.4: Schematische Darstellung des Neutropeniomodells nach Friberg et al. [86] für Paclitaxel.  $\text{ANC}_{\text{Basis}}$ : Basiswert der Neutrophilenzahl;  $\text{ANC}_t$ : Neutrophilenzahl nach Zeit  $t$ ;  $C_{\text{Paclitaxel}}$ : Paclitaxelplasmakonzentration; FB: Feedback-mechanismus;  $k_{\text{prol}}$ : Proliferationsgeschwindigkeitskonstante;  $k_{\text{tr}}$ : Geschwindigkeitskonstante zwischen den Transitkompartimenten;  $k_{\text{zirk}}$ : Eliminationsgeschwindigkeitskonstante der zirkulierenden Neutrophilen; MTT: mittlere Transitzeit;  $\gamma$ : Feedbackkonstante

Für die Bayes-Abschätzung der individuellen ANC-Werte der Studienpopulation wurden die mittleren Populationsparameter mit interindividueller Variabilität und Restvariabilität des publizierten Neutropeniomodells für Paclitaxel [77] verwendet (Tab. 3.11). Vom Modell wurden zusätzlich die ANC-Werte für jeden Tag des 3-wöchentlichen Paclitaxelzyklus abgeschätzt, um den mit dem Modell vorhergesagten ANC-Nadir ( $\text{Nadir}_{\text{pred}}$ ) zu bestimmen. Pro Zyklus wurde das zeitliche Auftreten des vom Modell vorhergesagten ANC-Nadirs untersucht. Zusätzlich wurden sowohl die vom Modell an Tag 15 ( $\pm 2$ ) abgeschätzten ANC-Werte ( $\text{ANC}_{\text{pred}}$ ), als auch der vom Modell abgeschätzte ANC-Nadir mit den gemessenen ANC-Werten ( $\text{ANC}_{\text{obs}}$ ) hinsichtlich des Vorhersagevermögens (siehe Kap. 3.4) verglichen. Des Weiteren wurden die Abweichungen in der Dosisempfehlung des Paclitaxel-Dosisalgorithmus (Abb. 3.1) basierend auf den unterschiedlich ermittelten ANC-Werten ( $\text{ANC}_{\text{obs}}$ ,  $\text{ANC}_{\text{pred}}$  und  $\text{Nadir}_{\text{pred}}$ ) untersucht.

Tab. 3.11: Mittlere Populationsparameter, interindividuelle Variabilität (IIV) und Restvariabilität (RV) des publizierten Neutropeniemodells für Paclitaxel [77]

Parameter	Modellschätzwert	IIV (% CV)
MTT [h]	141	27
Slope [ $\mu\text{M}^{-1}$ ]	2,6	45
$\gamma$	0,2	-
RV [%]	8	-

CV: Variationskoeffizient; MTT: mittlere Transitzeit;  $\gamma$ : Feedbackkonstante

### 3.5.3.2 Einfluss der Kovariaten auf die Abschätzung von $T_{c>0,05\mu\text{M}}$

Im publizierten pharmakokinetischen Modell für die 3-wöchentliche Paclitaxelinfusion sind das Geschlecht, die Körperoberfläche, das Alter und die Gesamtbilirubinkonzentration als Kovariaten auf  $VM_{EL}$  identifiziert worden [77]. Im klinischen Alltag können unterschiedliche Gründe dazu führen, dass diese Kovariaten, vor allem die Bilirubinkonzentration, nicht dokumentiert bzw. erhoben werden. Daher wurde untersucht, wie stark der Einfluss der Kovariaten auf die Abschätzung der  $T_{c>0,05\mu\text{M}}$  ist.

Die bis zum 24.02.2014 verfügbaren Daten der CEPAC-TDM-Patienten der Interventionsgruppe wurden separat für jeden Zyklus mittels Bayes-Abschätzung sowohl mit dem Kovariatenmodell (pharmakokinetische Parameter siehe Tab. 3.5) als auch mit dem Basismodell ohne Kovariaten analysiert. Die vom Basismodell [77] abgeschätzten Populationsparameter mit interindividueller Variabilität und Restvariabilität sind in Tab. 3.12 angegeben.

Das Vorhersagevermögen beider Modelle wurde hinsichtlich der  $T_{c>0,05\mu\text{M}}$  mit den in Kap. 3.4 beschriebenen Methoden bewertet. Zusätzlich wurden die auf dem beschriebenen Paclitaxeldosisalgorithmus (Abb. 3.1) basierenden Dosisempfehlungen zwischen den beiden pharmakokinetischen Modellen verglichen, die sich durch unterschiedlich abgeschätzte  $T_{c>0,05\mu\text{M}}$ -Werte ergeben konnten. Die in der CEPAC-TDM-Studie erhobenen CTCAE-Neutropeniegrade der Patienten (siehe Kap. 3.1.2.5) wurden in die Analyse der Dosisempfehlung miteinbezogen.

Tab. 3.12: Mittlere populationspharmakokinetische Parameter, interindividuelle Variabilität (IIV) und Restvariabilität (RV) des publizierten Paclitaxel-Basismodells ohne Kovariaten [77]

Parameter	Modellschätzwert	IIV (%)
$VM_{EL}$ [ $\mu\text{mol/h}$ ]	35,8	37,2
$V_1$ [L]	10,8	-
$V_2$ [L]	275	15,2
$KM_{EL}$ [ $\mu\text{mol/L}$ ]	0,54	-
$VM_{TR}$ [ $\mu\text{mol/h}$ ]	176	17,8
$KM_{TR}$ [ $\mu\text{mol/L}$ ]	1,43	49,7
$k_{21}$ [ $\text{h}^{-1}$ ]	1,1	9,3
$Q$ [L/h]	15,7	45,8
RV [%]	18,2	

$VM_{EL}$ : maximale Eliminationsgeschwindigkeit;  $V_1$ : Verteilungsvolumen des zentralen Kompartiments;  $V_2$ : Verteilungsvolumen des zweiten peripheren Kompartiments;  $KM_{EL}$ : Plasmakonzentration bei halbmaximaler Eliminationsgeschwindigkeit;  $VM_{TR}$ : maximale Transportgeschwindigkeit vom zentralen zum ersten peripheren Kompartiment;  $KM_{TR}$ : Plasmakonzentration bei halbmaximaler Transportgeschwindigkeit vom zentralen zum ersten peripheren Kompartiment;  $k_{21}$ : Geschwindigkeitskonstante der Verteilung vom ersten peripheren zum zentralen Kompartiment;  $Q$ : interkompartimentelle Clearance zwischen zentralem und zweitem peripheren Kompartiment

### 3.5.4 Paclitaxel als wöchentliche Infusion

#### 3.5.4.1 Optimierung des Probenentnahmezeitpunktes für ein TDM

Die reduzierten Probenentnahmeschemata wurden im Hinblick auf die korrekte Vorhersage der individuellen  $T_{c>0,05\mu\text{M}}$  miteinander verglichen. Die Simulation des Datensatzes erfolgte mit einer Paclitaxeldosis von  $80 \text{ mg/m}^2$  verabreicht als 1-stündige Infusion basierend auf dem entwickelten pharmakokinetischen Basismodell (siehe Kap. 3.3.6). Das umfangreiche Probenentnahmeschema (S1) umfasste insgesamt 24 Plasmabestimmungen zu den Zeitpunkten 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,25, 1,5, 1,75, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28 und 30 Stunden nach Beginn der Infusion. Unter Berücksichtigung der Praktikabilität eines TDM im klinischen Alltag wurden acht reduzierte Probenentnahmeschemata mit jeweils ein, zwei bzw. drei Plasmaproben (S2-S9) untersucht (Tab. 3.13).

Tab. 3.13: Reduzierte Probenentnahmeschemata der wöchentlichen Paclitaxelgabe

	Reduzierte Schemata	Entnahmezeitpunkt der Blutprobe nach Beginn der 1-stündigen Paclitaxelinfusion [h]
Eine Probe	S2	1 (= Ende der Infusion)
	S3	3
	S4	18
	S5	24
	S6	30
Zwei Proben	S7	1 + 3
	S8	1 + 24
Drei Proben	S9	1 + 3 + 24

### 3.5.4.2 Modellierung der Paclitaxel-induzierten Neuropathie

Für diese Untersuchung wurden die in Kap. 3.1.3.1 beschriebenen Daten der Patienten, von denen Neurotoxizitätsdaten vorhanden waren ( $n=193$ ), verwendet. Der Zusammenhang zwischen Paclitaxel-induzierter Neurotoxizität und Paclitaxel-Pharmakokinetik (PK) wurde mit Hilfe der gemessenen peripheren Neuropathie-Grade und mit den vom entwickelten PK-Modell (siehe Kap. 3.3.6) abgeschätzten Expositionsparametern ( $T_{c>0,05\mu M}$ , AUC, Maximalkonzentration ( $C_{max}$ ), kumulative Dosis ( $Dosis_{kum}$ )) untersucht. Die Modellierung der Paclitaxel-induzierten peripheren Neuropathie erfolgte mit Hilfe logistischer Regression unter Verwendung eines ordinalen Logit-Modells mit der Software STATA® (Version 11.2; STATA Corp, College Station, TX, USA) und dem Clarify® Softwarepaket [134]. Mit Hilfe ordinaler Logit-Modelle lässt sich die Wahrscheinlichkeit einer abhängigen, kategorialen Variablen – in diesem Fall CTCAE-Neuropathie-Grad 0, 1 und 2 – unter Berücksichtigung einer unabhängigen Variablen (hier Paclitaxel- $T_{c>0,05\mu M}$ , -AUC, -Cmax und -Dosis<sub>kum</sub>) abschätzen. Mit dem Logit-Modell wurde separat der Einfluss der genannten Expositionsparameter auf die periphere Neuropathie in Form von Odds Ratios (OR) berechnet. Für die  $T_{c>0,05\mu M}$  wurde zusätzlich der Einfluss auf unterschiedliche Neuropathiegrade untersucht. Der Einfluss von  $T_{c>0,05\mu M}$  auf Neuropathie-Grad 1 bzw. 2 im Vergleich zu Neuropathie-Grad 0 wurde in Form von Odds Ratios bestimmt. Der mit diesem Logit-Modell (Einfluss von  $T_{c>0,05\mu M}$  auf Grad 1 bzw. 2) abgeschätzte

Koeffizientenvektor und die entsprechende Kovarianzmatrix wurden anschließend für die Simulation von 1000 neuen Koeffizienten, die 1000 Logit-Modelle charakterisieren, verwendet. Die 1000 Koeffizienten wurden aus einer multivariaten Normalverteilung generiert, deren Mittelwert dem abgeschätzten Koeffizientenvektor und deren Varianz der abgeschätzten Kovarianz-Matrix entsprach. Anschließend wurde für die 193  $T_{c>0,05\mu M}$ -Werte der Patientendaten die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Neuropathie-Grad 1 und 2 mit den 1000 generierten Logit-Modellen berechnet. Für jede  $T_{c>0,05\mu M}$  wurde der Mittelwert (mit 95 %-Konfidenzintervall) der 1000 generierten Wahrscheinlichkeiten von peripherer Neuropathie-Grad 1 und 2 berechnet und abschließend graphisch dargestellt (Vgl. Zelner et al. [135]).

#### **3.5.4.3 Entwicklung eines Dosialgorithmus bei wöchentlicher Paclitaxelgabe**

Der Dosialgorithmus für eine 1-stündige, wöchentliche Paclitaxelgabe wurde in vergleichbarer, empirischer Weise wie der Dosialgorithmus der 3-stündigen, 3-wöchentlichen Paclitaxelinfusion [77] entwickelt. Als pharmakokinetischer Zielparameter zur Dosisanpassung diente ebenfalls die Paclitaxel- $T_{c>0,05\mu M}$ , da für die wöchentliche Paclitaxelinfusion ein Zusammenhang zwischen  $T_{c>0,05\mu M}$  und peripherer Neuropathie berichtet wurde [75, 76]. Basierend auf der Verteilung der mit dem entwickelten pharmakokinetischen Modell (siehe Kap. 3.3.6) abgeschätzten  $T_{c>0,05\mu M}$ -Werte in der untersuchten Studienpopulation (siehe Kap. 3.1.3), wurde eine mittlere Paclitaxelexposition für jeden Patienten angestrebt, wodurch Über- und Unterdosierung verhindert werden sollte. Zusätzlich wurde der im Logit-Modell (siehe Kap. 3.5.4.1) untersuchte Zusammenhang zwischen Paclitaxel- $T_{c>0,05\mu M}$  und peripherer Neuropathie berücksichtigt, wobei die Häufigkeit des Auftretens von Neuropathie-Grad 2 unter 10 % liegen sollte. Für die Bewertung des postulierten Dosialgorithmus wurde ein Datensatz mit 1000 Patienten erstellt, die eine Paclitaxeldosis von 80 mg/m<sup>2</sup>, verabreicht als 1-stündige Infusion, im ersten Therapiezyklus erhielten. Mit Hilfe des entwickelten pharmakokinetischen Basismodells (siehe Kap. 3.3.6) wurde die Paclitaxelplasmakonzentration 24 Stunden nach Beginn der Infusion simuliert ( $Conc_{24h}$ ). Mit den simulierten Paclitaxelkonzentrationen wurden anschließend mit dem pharmakokinetischen Modell in einer Bayes-Abschätzung die individuellen  $T_{c>0,05\mu M}$ -Werte ermittelt, die für die Festlegung der Dosis des Folgezyklus benötigt wurden. Mit den, basierend auf dem Dosialgorithmus, für den Folgezyklus empfohlenen individuellen Paclitaxeldosen wurden

erneut  $\text{Conc}_{24h}$ -Werte mit dem Modell simuliert. Diese Konzentrationen wurden wiederum für die Bayes-Abschätzung der individuellen  $T_{c>0,05\mu\text{M}}$ -Werte verwendet. Auf diese Weise wurden über sechs Therapiezyklen die Dosisempfehlungen des entwickelten Dosisalgorithmus untersucht. Für jeden Zyklus wurde der Anteil der Patienten im  $T_{c>0,05\mu\text{M}}$ -Zielbereich berechnet. Weiterhin wurde für jeden Zyklus die individuelle Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Neuropathie-Grad 2 basierend auf den abgeschätzten  $T_{c>0,05\mu\text{M}}$ -Werten mit Hilfe des entwickelten Logit-Modells und der „predict“-Funktion in STATA abgeschätzt.

### 3.6 Entwicklung von Excel®-Dosierungsrechnern

Um die Anwendung neuer pharmakokinetischer Dosierungsstrategien in der klinischen Routine zu erleichtern, sind einfach anzuwendende Dosierungsrechner hilfreich. Bisher ist NONMEM® die am häufigsten verwendete Software, um wenige Patientendaten mit populationspharmakokinetischen Modellen zu analysieren. Nachteil dieses Programms ist seine komplexe und anspruchsvolle Anwendung. Excel® wurde daher in dieser Arbeit als benutzerfreundliches, bekanntes und weit verbreitetes Programm für die Entwicklung von Dosierungsrechnern verwendet.

#### 3.6.1 Kreuzvalidierung pharmakokinetischer Modelle (in NONMEM® und Excel®)

Wie in der Einleitung beschrieben (siehe Kap. 1.3), korrelieren die Paclitaxel- $T_{c>0,05\mu\text{M}}$  und die Docetaxel-AUC mit dem Auftreten von schwerer Neutropenie. Daher erscheint es sinnvoll, die Dosis von Paclitaxel nach der individuellen  $T_{c>0,05\mu\text{M}}$  und von Docetaxel nach der individuellen AUC anzupassen. Das Vorhersagevermögen der entwickelten Excel®-Dosierungsrechner für diese pharmakokinetischen Zielparameter und die Arzneistoffkonzentrationen wurde mit dem von NONMEM® verglichen. Für die Kreuzvalidierung wurden NONMEM®, Version 7.2, und Excel® 2007 benutzt. Bereits publizierte populationspharmakokinetisch Modelle für Paclitaxel [77] und Docetaxel [136, 137] wurden in Excel® implementiert. Für die pharmakokinetische Analyse wurden die populationspharmakokinetischen Parameter, interindividuelle Variabilität und Restvariabilität aus verschiedenen Publikationen [77, 136, 137] verwendet (Tab. 3.5, Tab. 3.14). Datensätze mit wenigen Probenentnahmen wurden für beide Arzneistoffe simuliert. Diese simulierten individuellen pharmakokinetischen Parameter dienten als Referenz für die mit NONMEM® und Excel® anschließend abgeschätzten



individuellen empirischen Bayes-Schätzwerte (EBE). Die EBE wurden bei NONMEM® mittels der *Posthoc*-Funktion ermittelt. In Excel® wurde Visual Basic for Application® (VBA), die Programmiersprache von Microsoft, und der Excel® Solver zur Minimierung der Summe der gewichteten Abweichungsquadrate ( $WLS_{Bayes}$ ) [138, 139] benutzt, um die individuellen EBE zu bestimmen:

$$WLS_{Bayes} = \sum_{j=1}^m \left[ \frac{\hat{P}_j - P_j}{\omega_j} \right]^2 + \sum_{i=1}^n \left[ \frac{\hat{C}_i - C_i}{\sigma_i} \right]^2 \quad \text{Gl. 3.29}$$

$P_j$  ist der mit Hilfe des Modells abgeschätzte Populationsmittelwert und  $\hat{P}_j$  der individuell für den jeweiligen Patienten abgeschätzte j-te pharmakokinetische (PK) Parameter. Die Anzahl der PK-Parameter wird mit  $m$  bezeichnet, die IIV als Populationsstandardabweichung  $\omega_j$ .  $C_i$  ist die i-te gemessene Konzentration eines Patienten,  $\hat{C}_i$  die vom Modell berechnete Konzentration auf Grundlage der  $\hat{P}_j$ -Werte,  $n$  die Anzahl der Konzentrationen und  $\sigma_i$  die Restvariabilität als Standardabweichung der Konzentration. Die mit NONMEM® und Excel® abgeschätzten EBE wurden mit den simulierten individuellen Referenz-PK-Parametern verglichen. Das Vorhersagevermögen beider Programme wurde hinsichtlich Bias und Präzision (siehe Kap. 3.4) für die Zielparameter und die Arzneistoffkonzentrationen evaluiert.

### 3.6.2 Pharmakokinetische Modelle

#### 3-wöchentliche Paclitaxelgabe

Für den Paclitaxel-Dosierungsrechner wurde das in Kap. 3.1.2.6 beschriebene pharmakokinetische Modell mit den in Tab. 3.5 angegebenen Parametern verwendet.

#### Docetaxel

Für die Analyse wurde ein bereits publiziertes populationspharmakokinetisches Modell von Docetaxel verwendet [136]. Das Modell wurde aus Plasmakonzentrations-Zeit-Daten von 547 Patienten (NSCLC und andere solide Tumoren) entwickelt. In einer vorherigen Untersuchung von Bruno et al. wurde basierend auf diesen Daten bereits ein PK-Modell für Docetaxel erstellt, wobei die Daten von 280 Patienten zur Modellentwicklung und die der restlichen 267 Patienten zur Modellevaluierung

verwendet wurden [137]. Docetaxel wurde mit einer Dosis von 70-115 mg/m<sup>2</sup> in Kombination mit Cisplatin verabreicht [137]. Bei mehr als 90 % der Patienten wurde Docetaxel über eine Stunde infundiert, der Rest erhielt eine 2-stündige Infusion [137]. Der Plasmakonzentrations-Zeit-Verlauf wurde mit einem 3-Kompartiment-Modell mit linearer Verteilung und Elimination beschrieben (Abb. 3.5). Folgende pharmakokinetische (PK) Parameter wurden vom Modell abgeschätzt: CL = Clearance; V = Verteilungsvolumen des zentralen Kompartiments;  $k_{12}$ ,  $k_{21}$ ,  $k_{13}$ ,  $k_{31}$  = Geschwindigkeitskonstanten der Verteilung vom zentralen zum ersten peripheren Kompartiment, vom ersten peripheren zum zentralen Kompartiment, vom zentralen zum zweiten peripheren Kompartiment und vom zweiten peripheren zum zentralen Kompartiment. Es waren keine Kovariaten in diesem Modell eingeschlossen [136].

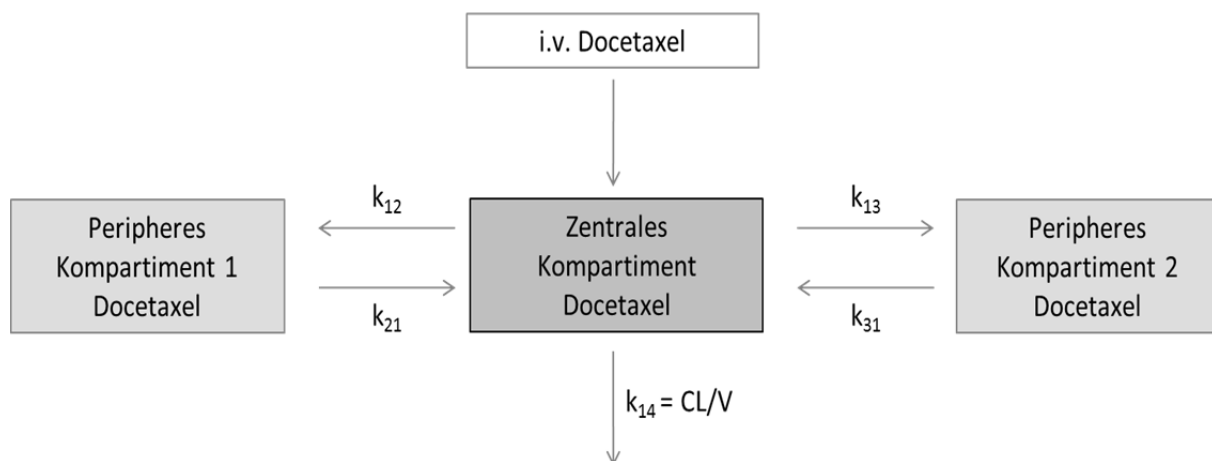


Abb. 3.5: Pharmakokinetisches 3-Kompartiment-Modell für Docetaxel

CL = Clearance; V = Verteilungsvolumen des zentralen Kompartiments;  $k_{12}$ ,  $k_{21}$ ,  $k_{13}$ ,  $k_{31}$  = Geschwindigkeitskonstanten der Verteilung vom zentralen zum ersten peripheren Kompartiment, vom ersten peripheren zum zentralen Kompartiment, vom zentralen zum zweiten peripheren Kompartiment und vom zweiten peripheren zum zentralen Kompartiment

Die vom PK-Modell [136] abgeschätzten Parameter mit interindividueller Variabilität, die für die Bayes-Analyse dieses Projekts verwendet wurden, sind in Tab. 3.14 angegeben. Die Restvariabilität des pharmakokinetischen Modells wurde von den Autoren nicht in der Publikation angegeben [136]. Daher wurde die Restvariabilität des pharmakokinetischen Basismodells, basierend auf Daten von 280 Patienten, von Bruno et al. [137] für Docetaxel herangezogen (Tab. 3.1). In der PK-Analyse von Bruno et al. wurde das gleiche 3-Kompartiment-Modell benutzt [137].

Die Docetaxel-AUC als Zielparameter der Dosisanpassung wurde nach Gl. 3.30 bestimmt:

$$AUC [mg \cdot h / L] = \frac{D [mg]}{CL [L / h]} \quad \text{Gl. 3.30}$$

Tab. 3.14: Mittlere Populations-PK-Parameter, interindividuelle Variabilität (IIV) und Restvariabilität (RV) des publizierten Docetaxel PK-Modells [136, 137]

Parameter	Modell-Schätzwert	IIV (% CV)
CL [L/h] <sup>[136]</sup>	36,8	47,5
V [L] <sup>[136]</sup>	7,83	55,4
k <sub>12</sub> [h <sup>-1</sup> ] <sup>[136]</sup>	1,19	77,4
k <sub>21</sub> [h <sup>-1</sup> ] <sup>[136]</sup>	1,75	113,1
k <sub>13</sub> [h <sup>-1</sup> ] <sup>[136]</sup>	1,22	36,1
k <sub>31</sub> [h <sup>-1</sup> ] <sup>[136]</sup>	0,0879	35,1
RV [%] <sup>[137]</sup>	19,6	

PK: Pharmakokinetik; CL: Clearance; CV: Variationskoeffizient; k<sub>12</sub>, k<sub>21</sub>, k<sub>13</sub>, k<sub>31</sub>: Geschwindigkeitskonstanten der Verteilung vom zentralen zum ersten peripheren Kompartiment, vom ersten peripheren zum zentralen Kompartiment, vom zentralen zum zweiten peripheren Kompartiment und vom zweiten peripheren zum zentralen Kompartiment; V: Verteilungsvolumen des zentralen Kompartiments

### 3.6.3 Simulationen für die Kreuzvalidierung zwischen NONMEM® und Excel®

#### 3-wöchentliche Paclitaxelgabe

Für die Kreuzvalidierung wurde ein Datensatz von 250 Patienten erstellt. Für die Patienten wurden vergleichbare Kovariatencharakteristika (Geschlecht, Alter, Körperoberfläche, Bilirubin) und Regimedaten wie in der Studie von Joerger et al. [110] festgelegt (Tab. 3.15). Jeder Patient erhielt Paclitaxel, verabreicht mit einer mittleren Infusionszeit von drei Stunden. Jede Kovariate (mit Ausnahme des Geschlechts), die Paclitaxeldosis und die Infusionsdauer wurden mit Hilfe der „rnorm“-Funktion in R® generiert. Die gewünschte Anzahl an zufälligen Parameterwerten (hier n=250), der entsprechend gewünschte Mittelwert und die Standardabweichung wurden für jede Kovariate, die Paclitaxeldosis und –infusionszeit eingegeben. Anschließend wurden die mit R®-generierten Patientencharakteristika und

das Geschlecht separat der Anzahl an Patienten ( $n=250$ ) zugeordnet. Mit Hilfe des pharmakokinetischen (PK) Modells (siehe Kap. 3.1.2.6) wurde je eine Plasmakonzentration pro Patient zwischen 18 und 30 Stunden nach Beginn der Infusion ( $\text{Conc}_{18-30h}$ ) mit NONMEM® simuliert und aus der simulierten Konzentration die entsprechende  $T_{c>0,05\mu M}$  abgeschätzt. Anschließend wurden die simulierten Konzentrationen und die mit R® generierten Patientencharakteristika (Tab. 3.15) verwendet, um die empirischen Bayes-Schätzwerte (EBE) der pharmakokinetischen Parameter mittels NONMEM® und Excel® abzuschätzen. Die aus der Simulation stammenden  $T_{c>0,05\mu M}$  und  $\text{Conc}_{18-30h}$  dienten als Referenzwerte für die mit NONMEM® und Excel® abgeschätzten EBE.

*Tab. 3.15: Charakteristika der 250 simulierten Paclitaxelpatienten der Kreuzvalidierung zwischen NONMEM® und Excel®*

Variable	Median	Spanne
Männlich/weiblich		190/60
Alter [Jahre]	60	43-77
Körperoberfläche [ $m^2$ ]	1.9	1.35-2.23
Gesamt-Bilirubin [ $\mu M$ ]	5	1-13
Paclitaxeldosis [ $mg/m^2$ ]	166	82-223
Infusionsdauer [h]	3	2-4.5
Probenentnahmezeit (nach Start der Infusion) [h]	21.3	18.1-27.5

### *Docetaxel*

Für die Kreuzvalidierung des Docetaxel-Dosierungsrechners wurde ein Datensatz mit 300 Patienten erstellt. Jeder Patient erhielt eine einmalige Docetaxeldosis von  $75 mg/m^2$  als 1-stündige Infusion. Da das Modell keine Kovariaten enthielt, mussten weitere Patientencharakteristika nicht berücksichtigt werden. Die Docetaxelkonzentration wurde eine und zwei Stunden nach Beginn der Infusion ( $\text{Conc}_{1,2h}$ ) mit dem beschriebenen PK-Modell mit NONMEM® simuliert. Die individuellen Referenz-AUC-Werte wurden mit Hilfe der aus simulierten Konzentrationen abgeschätzten Clearance (siehe Gl. 3.30) berechnet. Mit diesen simulierten Docetaxelkonzentrationen

wurden anschließend die empirischen Bayes-Schätzwerte (EBE) der pharmakokinetischen Parameter mit NONMEM® und Excel® ermittelt.

### 3.6.4 Implementierung der pharmakokinetischen Modelle in Excel®

Die hinterlegten Befehle der in den Dosierungsrechnern verwendeten Steuerelemente wurden mit VBA® programmiert. Wie in Kap. 3.6.1 beschrieben, wurden die EBE mittels VBA®-Codes und dem Excel® Solver bestimmt. Excel® verwendet für die Solver-Funktion ein Quasi-Newton-Verfahren, das für die Minimierung der Summe der gewichteten Abweichungsquadrate (Gl. 3.29) genutzt wurde.

#### *3-wöchentliche Paclitaxelgabe*

Um die Differentialgleichungen des pharmakokinetischen Modells zu lösen, wurde ein Alglib-VBA®-Code verwendet [140]. Alglib ist eine Bibliothek mit diversen Codes für numerische Analysen (z.B. Berechnung von Differentialgleichungen) verschiedener Programmiersprachen [140]. Für die Berechnung der Differentialgleichungen wurde im Alglib-VBA®-Code das Runge-Kutta-Cash-Karp-Verfahren verwendet [140].

#### *Docetaxel*

Das lineare 3-Kompartiment-Modell von Docetaxel kann mittels analytischer Gleichungen beschrieben werden, sodass die Lösungen der Modellgleichungen exakt bestimmt werden können. Ein Code zur Berechnung von Differentialgleichungen war für den Docetaxel-Dosierungsrechner daher nicht notwendig.

### 3.6.5 Vergleich des Vorhersagevermögens von NONMEM® und Excel®

Das Vorhersagevermögen von NONMEM® und Excel® wurde mit den in Kap. 3.4 aufgeführten Methoden bestimmt.

#### *Paclitaxel*

Als Referenzwerte zur Abschätzung des Bias und der Präzision der EBE von NONMEM® und Excel® wurden die simulierten  $\text{Conc}_{18-30h}$  und  $T_{c>0,05\mu M}$ -Werte von Paclitaxel festgelegt.

Zusätzlich wurden die auf dem beschriebenen Dosisalgorithmus (Abb. 3.1) basierenden Dosisempfehlungen zwischen NONMEM® und Excel® verglichen, die sich

durch unterschiedlich abgeschätzte  $T_{c>0,05\mu M}$ -Werte der beiden Programme ergeben konnten. Daher wurde jedem Patienten zufällig ein CTCAE-Neutropeniegrad von 0 bis 4 zugeordnet.

#### *Docetaxel*

Für Docetaxel wurden zur Abschätzung des Bias und der Präzision der empirischen Bayes-Schätzwerte (EBE) von NONMEM® und Excel® die simulierten  $Conc_{1,2h}$  und AUC-Werte als Referenzwerte definiert.

Ergänzend wurden die Unterschiede in der Dosisempfehlung zwischen NONMEM® und Excel® verglichen. Die Docetaxeldosis des nächsten Zyklus wurde mit Hilfe der Gl. 3.31 bestimmt. Für die Berechnung der Dosis wurden jeweils die EBE der Clearance von NONMEM® und Excel® sowie die Docetaxel-Ziel-AUC von 4,9 mg·h/L verwendet:

$$D [mg] = Ziel-AUC [mg \cdot h / L] \cdot CL [L / h] \quad Gl. 3.31$$

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Fluorouracil

Zunächst wurde ein populationspharmakokinetisches Modell für Fluorouracil zur Beschreibung des Konzentrations-Zeit-Verlaufs und Bestimmung der AUC entwickelt. Um im klinischen Alltag ein praktikables TDM zu ermöglichen, wurden unter Verwendung des entwickelten pharmakokinetischen Modells verschiedene reduzierte Probenentnahmeschemata hinsichtlich ihres Vorhersagevermögens der 5-FU-AUC miteinander verglichen. Das in Bezug auf Praktikabilität und AUC-Vorhersagevermögen optimale, reduzierte Probenentnahmeschema wurde im Anschluss bezüglich des AUC-Vorhersagevermögens mit der derzeit verwendeten „Rechteck-Methode“ verglichen, um die genaueste Methode zur Berechnung der 5-FU-AUC zu identifizieren und diese anschließend als Standardmethode für eine pharmakokinetische Dosisanpassung von 5-FU zu empfehlen. Bei der Rechteck-Methode wurde die AUC mittels Multiplikation aus Steady-State-Konzentration und Infusionsdauer berechnet.

#### 4.1.1 Pharmakokinetisches Modell

Da bei der Betrachtung der vorhandenen Daten bei einigen Patienten sowohl innerhalb als auch außerhalb des Steady-State-Bereichs unplausible 5-FU-Konzentrationswerte auffielen, wurden diese Ausreißer mit den in Kap. 3.1.1.2 beschriebenen Methoden detektiert und anschließend aus dem Datensatz entfernt. Der Dixon-Ausreißertest wurde zur Detektion von Ausreißern innerhalb des Steady-States und das zweite Verfahren zur Detektion von Ausreißern außerhalb des Steady-State-Bereichs (vor Erreichen des Steady-States und nach Ende der Infusion) verwendet. Der im ersten Schritt durchgeführte zweiseitige und anschließende einseitige Dixon-Ausreißertest ( $p < 0,05$ ) detektierte jeweils vier Steady-State-Konzentrationen als Ausreißer. Mit dem zweiten Ausreißerverfahren wurden im Folgenden, von den außerhalb des Steady-State-Bereichs gemessenen Konzentrationen, 33 Konzentrationen aus der Analyse entfernt, weil sie über dem 75 %-Perzentil der individuellen Steady-State-Konzentrationen lagen. Insgesamt wurden somit 41 Plasmakonzentrationen (2,6 %) als Ausreißer detektiert. Nach der Ausreißeranalyse sind insgesamt 1552 Plasmakonzentrationen von 5-FU von 148 Patienten in die pharmakokinetische Datenanalyse eingeflossen.

Die Daten der 5-FU-Plasmakonzentrationen wurden am besten mit einem linearen 1-Kompartiment-Modell beschrieben. Das Hinzufügen eines weiteren Kompartiments brachte keine signifikante Besserung des Modells ( $\Delta\text{OFV}=-0,124$ ,  $p>0,05$ ). Interindividuelle Variabilität (IIV) wurde sowohl für die Clearance als auch für das Verteilungsvolumen abgeschätzt. Die Restvariabilität wurde am besten durch ein kombiniertes Fehlermodell beschrieben. Aufgrund der unterschiedlichen Studien, die im Datensatz vertreten waren, wurde die Restvariabilität um einen IIV-Term, wie in Gl. 3.11 angegeben, ergänzt, wodurch sich die OFV signifikant reduzieren ließ ( $\Delta\text{OFV}=-70,21$ ,  $p<0,001$ ). Zusätzlich wurde ein Modell mit einem kombinierten Restfehler für Plasmaproben, die mittels HPLC und LC-MS/MS bestimmt wurden, und mit einem proportionalen Fehler für Proben, die mittels Immunoassay bestimmt wurden, getestet. Die Unterscheidung der Analytik im Restfehler war allerdings der Methode des IIV-Terms auf dem Restfehler unterlegen ( $\Delta\text{OFV}=+40,6$ ,  $p>0,05$ ), was damit zu erklären ist, dass der IIV-Term neben der Analytik auch andere Ursachen (z.B. unterschiedliche Studienzentren, Studienpopulationen) der individuellen Abweichung zur gemessenen Konzentration berücksichtigt. Da Daten aus mehreren Therapiezyklen pro Patient zur Verfügung standen, wurde eine Interoccasion-Variabilität (IOV) auf die Clearance in das Modell aufgenommen (Gl. 4.1). Ab dem fünften Zyklus waren allerdings nur noch für wenige Patienten Daten vorhanden, sodass die IOV nur bis Zyklus 4 im Modell berücksichtigt wurde. Die OFV reduzierte sich durch die IOV signifikant ( $\Delta\text{OFV}=-107,01$ ,  $p<0,001$ ).

$$CL = CL_{pop} \cdot e^{\eta_i + OCC_1 \cdot \kappa_1 + OCC_2 \cdot \kappa_2 + OCC_3 \cdot \kappa_3 + OCC_4 \cdot \kappa_4} \quad \text{Gl. 4.1}$$

$CL_{pop}$ : typischer Clearancewert der Population

Beim Vorwärtseinschlussverfahren wurden sowohl die Körperoberfläche als auch das Geschlecht als signifikante Kovariaten der Clearance detektiert. Durch die strengeren Kriterien des Rückwärtsausschlussverfahrens blieb allerdings nur die Körperoberfläche als signifikante Kovariate auf der Clearance erhalten, wodurch sich die IIV von 47,3 % auf 44,9 % ( $\Delta\text{OFV}=-10,55$ ,  $p=0,01$ ) reduzieren ließ. Der Kovariateneinfluss wurde mit einem linearen Modell (Gl. 4.2) beschrieben, wobei die Körperoberfläche auf den Populationsmedian von 1,87 m<sup>2</sup> zentriert wurde:

$$CL_{KOF} = CL_{pop} \cdot (1 + 0,691 \cdot (KOF - 1,87)) \quad \text{Gl. 4.2}$$



Wichtige Schritte in der Modellentwicklung einschließlich des NONMEM®-Codes des finalen pharmakokinetischen (PK) Modells von 5-FU befinden sich im Anhang dieser Arbeit (Appendix 1).

Die abgeschätzten PK-Parameter, mit entsprechendem 90 % *Bootstrap*-Konfidenzintervall des finalen Modells, sind in Tab. 4.1 dargestellt. Die Präzision der Modellparameter, angegeben durch das *Bootstrap*-Konfidenzintervall war für alle Parameter hinreichend gut.

*Tab. 4.1: Mittlere Populationsparameter, interindividuelle Variabilität (IIV), Interoccasion-Variabilität (IOV) und Restvariabilität (RV) des finalen PK-Modells für Fluorouracil mit entsprechenden 90 %-Konfidenzintervallen (90 %-KI) des Bootstrap-Verfahrens*

Parameter	Modell-Schätzwert (90 %-KI)	IIV [% CV] (90 %-KI)	IOV [% CV] (90 %-KI)
CL [L/h]	233 (216-251)	44,9 (38,9-50,6)	19,1 (13,4-24,7)
V <sub>1</sub> [L]	46,1 (41,4-52,6)	54,6 (40,5-64,0)	-
Additive RV [ng/mL]	22,4 (17,5-27,4)	23,5 (13,5-32,0)	-
Proportionale RV [%]	33,2 (30,2-36,5)		
Kovariaten			
KOF auf CL	0,691 (0,34-1,02)	-	-

*PK: Pharmakokinetik; CL: Clearance; CV: Variationskoeffizient; KOF: Körperoberfläche; V: Verteilungsvolumen des zentralen Kompartiments*

Der  $\eta$ -Shrinkage-Effekt für die interindividuelle Variabilität der Clearance und der Restvariabilität lag mit 10 bzw. 24 % im akzeptablen Bereich, wie auch der  $\epsilon$ -Shrinkage-Effekt mit 5 %. Lediglich der  $\eta$ -Shrinkage-Effekt des Verteilungsvolumens lag mit 40 % über dem definierten Grenzwert. Die beobachteten Konzentrationen konnten gut mit dem Modell beschrieben werden (Abb. 4.1). Aufgrund der unterschiedlichen Infusionszeiten wurden die Visual Predictive Checks (VPC) nach Infusionsdauer stratifiziert. Einigen Patienten mit einer 46-stündigen Infusion wurde vorab eine 5-FU-Bolusgabe verabreicht, was die hohen Konzentrationen zu Beginn der Infusion erklärt (Abb. 4.1 B).

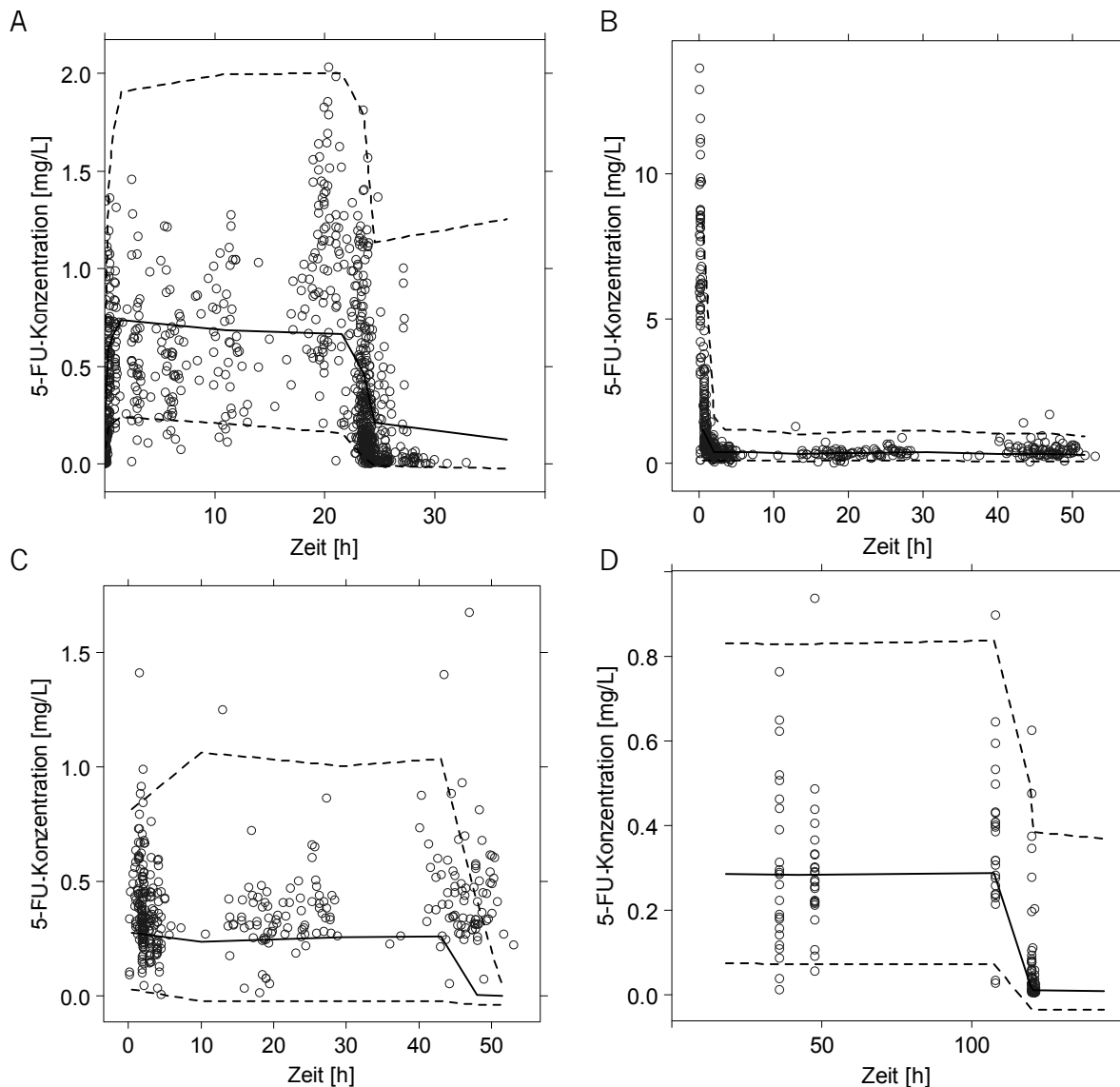


Abb. 4.1: Visual Predictive Checks der 5-FU-Plasmakonzentrationen gegen die Zeit getrennt nach Infusionsdauer: (A) 24 h-Infusion (B) 46 h-Infusion mit Bolusgaben (C) 46 h-Infusion ohne Bolusgaben (D) 120 h-Infusion. Dargestellt sind das 5 und 95 %-Perzentil (---) und der Median (—) der 1000 Simulationen zusammen mit den beobachteten Konzentrationen (o)

#### 4.1.2 Optimierung der Probenentnahmezeitpunkte für ein TDM

Für das umfangreiche Probenentnahmeschema (S1, Referenz) der 1000 simulierten Patienten ergab sich eine 5-FU-AUC von 25,0 mg·h/L (Tab. 4.2). Das AUC-Vorhersagevermögen der reduzierten Probeentnahmeschemata (S2-S9) ist in Tab. 4.2 angegeben.

Tab. 4.2: Vorhersagevermögen der acht reduzierten Probenentnahmeschemata (S2-S9) bezüglich der 5-FU-AUC gegen das Referenzprobenentnahmeschema S1. Der Bias ist angegeben als mittlerer (MPE) und relativer mittlerer Vorhersagefehler (rel. MPE), die Präzision als Wurzel aus dem mittleren Quadrat des Vorhersagefehlers (RMSE) und des relativen RMSE.

Reduzierte Probenentnahmeschemata mit entsprechenden Abnahmezeitpunkten									
	S1	1 Probe			2 Proben			3 Proben	
		S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9
		1 h	2 h vEOI	5 min nEOI	15 min + 2 h vEOI	1 h + 2 h vEOI	2 h vEOI + 5 min nEOI	15 min + 1 h + 2 h vEOI	1 h + 2 h vEOI + 5 min nEOI
Median AUC [mg·h/L]	25,0	22,5	23,5	22,0	24,0	23,4	23,2	23,6	23,1
5 %-Perzentil [mg·h/L]	9,8	10,3	10,6	9,5	9,9	10,2	9,5	10,1	9,7
95 %-Perzentil [mg·h/L]	69,4	56,1	60,0	59,9	61,6	61,2	63,3	62,9	62,9
r		0,842	0,878	0,880	0,902	0,925	0,943	0,936	0,992
MPE [mg·h/L]		-4,06	-2,43	-3,28	-1,96	-2,15	-2,02	-1,63	-1,81
Rel. MPE [%]		-5,70	-2,20	-6,47	-2,05	-3,62	-4,52	-2,29	-4,31
RMSE [mg·h/L]		11,59	9,10	9,59	8,51	7,56	6,69	7,21	5,72
Rel. RMSE [%]		28,39	25,10	24,78	22,28	19,41	18,12	18,10	15,35

AUC: Fläche unterhalb der Konzentrations-Zeit-Kurve; nEOI: nach Ende der Infusion; vEOI: vor Ende der Infusion r: Spearman-Korrelationskoeffizient ( $p < 0,0001$ )

Bei den Probenentnahmeschemata mit nur einer Blutprobe (S2-4) wurde die 5-FU-AUC am besten mit Schema 3 (Blutentnahme zwei Stunden vor Ende der Infusion) abgeschätzt. Das Vorhersagevermögen dieses Schemas war mit einem relativen MPE von -2,20 % kaum fehlerbehaftet und mit einem relativen RMSE von 25,10 %

hinreichend präzise (Tab. 4.2). Durch Hinzufügen einer weiteren Blutprobe (S5-7) konnte das Vorhersagevermögen für die 5-FU-AUC hinsichtlich der Präzision verbessert werden. Allerdings wies der relative MPE als Maß für den Bias keine eindeutige Verbesserung auf. Das gleiche Verhalten bezüglich Bias und Präzision zeigte sich auch bei Hinzufügen einer dritten Blutprobe (S8-9) (Tab. 4.2). Der relative MPE sank zwar nicht in allen Fällen mit steigender Probenzahl, allerdings reduzierte sich die Streuung des relativen Vorhersagefehlers (RPE) mit steigender Probenzahl (Abb. 4.2).

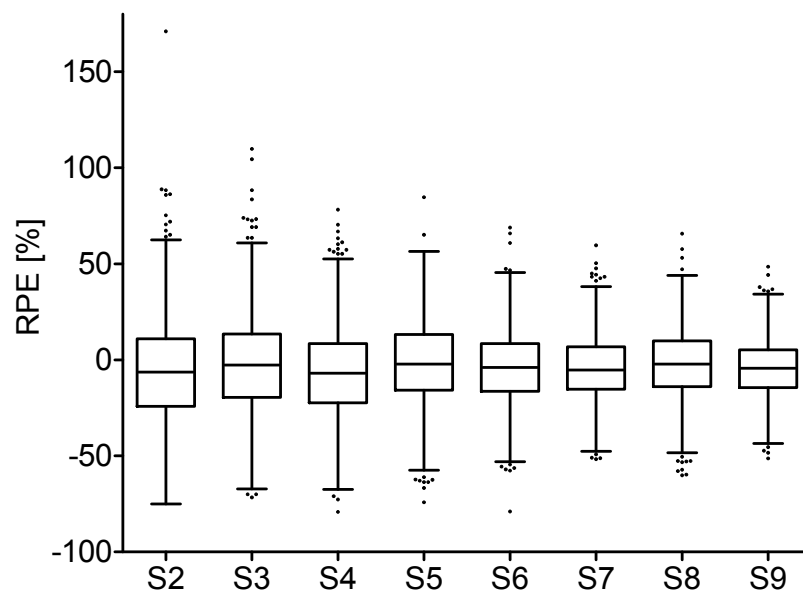


Abb. 4.2: Box-Whisker-Plots der individuellen relativen Vorhersagefehler (RPE) der reduzierten Probenentnahmeschemata S2-9 hinsichtlich der 5-FU-AUC. Der Median wird durch die horizontale Linie dargestellt.

Schema 9 wies dabei die geringste Streubreite des RPE auf (Abb. 4.2), was auch in den Streudiagrammen graphisch erkennbar war (Abb. 4.3). Beispielhaft sind die Streudiagramme der abgeschätzten AUC der reduzierten Probenentnahmeschemata S2, S3, S7 und S9 gegen das umfangreiche Probenentnahmeschema S1 (Abb. 4.3) dargestellt. Die Abbildungen der übrigen reduzierten Probenentnahmeschemata befinden sich im Anhang dieser Arbeit (Appendix 1).

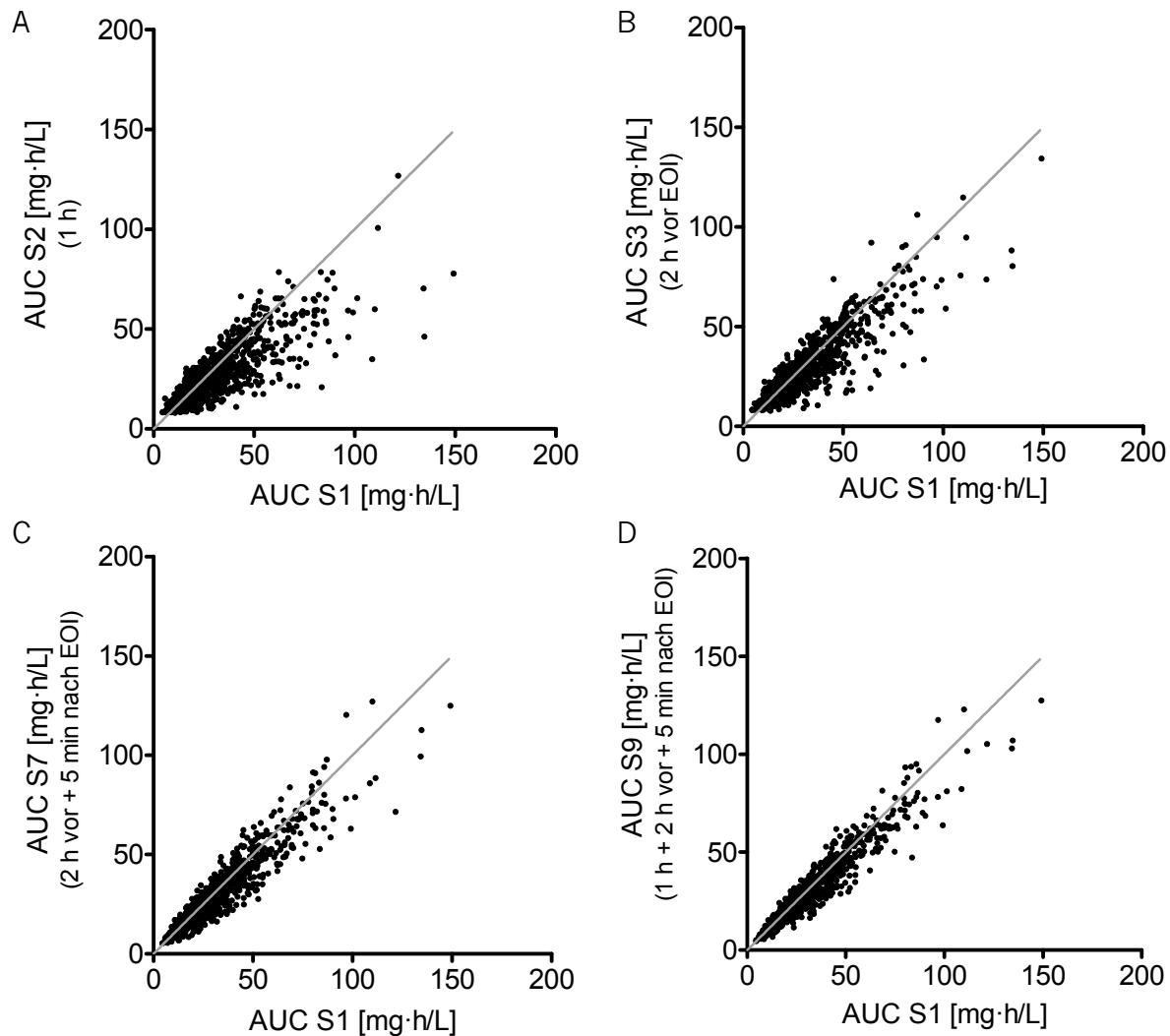


Abb. 4.3: Individuelle AUC (•) von 5-FU nach Anwendung der reduzierten Probenentnahmeschemata S2 (A), S3 (B), S7 (C) und S9 (D) gegen die AUC-Werte nach Anwendung des umfangreichen Probenentnahmeschemas S1. Die graue Linie stellt die Winkelhalbierende dar.

AUC: Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve; EOI: Ende der Infusion

Als optimales Probenentnahmeschema zur Bestimmung der 5-FU-AUC wurde Schema S7 (zwei Stunden vor Ende und 5 Minuten nach der Infusion) ausgewählt, da es deutliche Verbesserungen im Vorhersagevermögen zu Schema S3 (zwei Stunden vor Ende der Infusion) zeigte und durch Hinzufügen einer weiteren Blutprobe (S9) dieses nicht beträchtlich verbessert werden konnte (Tab. 4.2, Abb. 4.3). Allerdings können gerade Probenentnahmen nach Ende der Infusion ein höheres Fehlerrisiko beinhalten, bedingt durch die sehr kurze Halbwertszeit von 5-FU. Schon geringe Fehler in der Zeiterfassung der Probenentnahme können große Unterschiede in der 5-FU-AUC verursachen. Hinsichtlich des geringeren Fehlerpotentials und noch ausreichend

gutem Vorhersagevermögen kann auch das Schema S3, mit einer Messung zwei Stunden vor Ende der Infusion, für ein TDM empfohlen werden.

#### 4.1.3 Vergleich des Vorhersagevermögens von pharmakokinetischem Modell und „Rechteck-Methode“

Das AUC-Vorhersagevermögen der Rechteck-Methode wurde mit dem des pharmakokinetischen (PK) Modells von 5-FU verglichen, wobei für beide Methoden die AUC jeweils mit einer 5-FU-Konzentration, gemessen zwei Stunden vor Ende der Infusion (Schema S3, siehe Kap. 3.5.1), bestimmt wurde. Als Referenz-AUC diente die mit dem umfangreichen Probenentnahmeschema (Schema S1) ermittelte 5-FU-AUC. Hinsichtlich des Bias zeigte die Rechteck-Methode zwar den geringeren relativen MPE (Tab. 4.3), allerdings war die Streuung des RPE mit dieser Methode deutlich größer (Abb. 4.4 B). Das PK-Modell konnte somit die AUC präziser abschätzen (Tab. 4.3, Abb. 4.4).

*Tab. 4.3 Vorhersagevermögen des Probenentnahmeschemas S3 hinsichtlich der 5-FU-AUC, basierend auf dem 5-FU-PK-Modell und der Rechteck-Methode. Als Vergleich diente das umfangreiche Probenentnahmeschema S1. Der Bias ist angegeben als mittlerer (MPE) und relativer mittlerer Vorhersagefehler (rel. MPE), die Präzision als Wurzel aus dem mittleren Quadrat des Vorhersagefehlers (RMSE) und des relativen RMSE.*

	S1	S3 (2 h nach Ende der Infusion)	
		PK-Modell	Rechteck-Methode
Median AUC [mg·h/L]	25,0	23,5	24,3
5 %-Perzentil [mg·h/L]	9,8	10,6	7,10
95 %-Perzentil [mg·h/L]	69,4	60,0	76,6
r		0,878	0,842
MPE [mg·h/L]		-2,43	0,44
Rel. MPE [%]		-2,20	0,35
RMSE [mg·h/L]		9,10	11,64
Rel. RMSE [%]		25,10	32,12

*AUC: Fläche unterhalb der Konzentrations-Zeit-Kurve; r: Spearman-Korrelationskoeffizient ( $p < 0,0001$ )*

Hinsichtlich des AUC-Vorhersagevermögens ist das pharmakokinetische Modell der Rechteck-Methode leicht überlegen (Tab. 4.3, Abb. 4.4). Deutliche Unterschiede konnten allerdings nicht festgestellt werden.

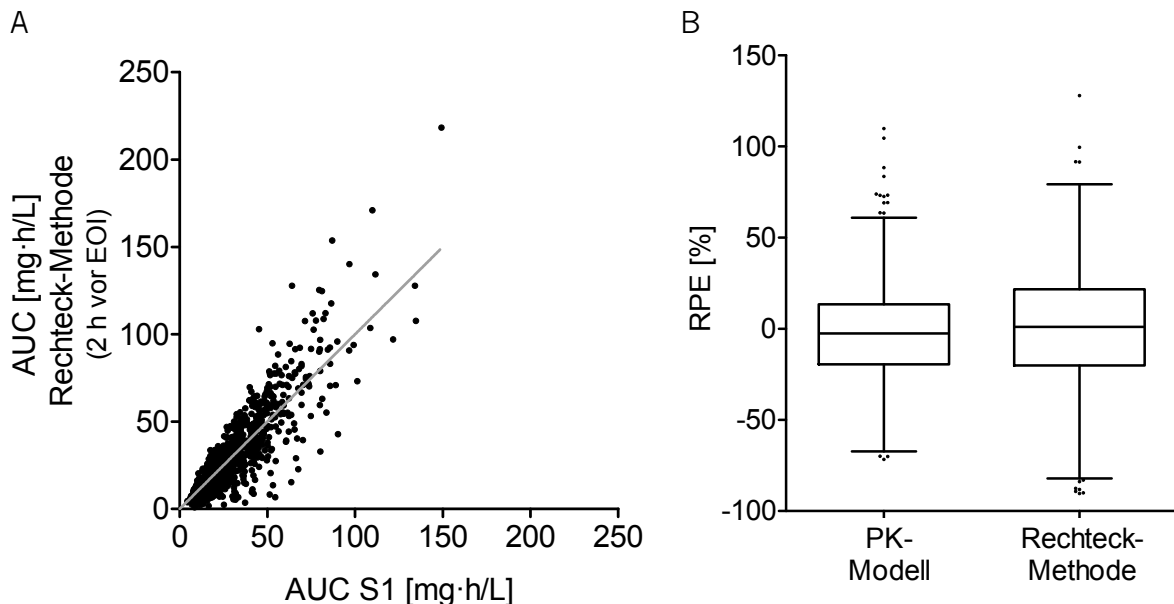


Abb. 4.4: (A) Individuelle AUC (•) von 5-FU nach Anwendung des umfangreichen Probenentnahmeschemas S1 gegen die mit der Rechteck-Methode berechnete AUC, basierend auf dem reduzierten Probenentnahmeschema S3 (2 h vor EOI). Die graue Linie stellt die Winkelhalbierende dar. (B) Box-Whisker-Plots der individuellen relativen Vorhersagefehler (RPE) des PK-Modells und der Rechteck-Methode hinsichtlich der 5-FU-AUC, basierend auf dem reduzierten Probenentnahmeschema S3. Der Median wird durch die horizontale Linie dargestellt

AUC: Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve; EOI: Ende der Infusion

Beim Vergleich der AUC der Rechteck-Methode mit der AUC des pharmakokinetischen Modells bei umfangreicher Probenentnahme waren 44,5 % aller Dosisempfehlungen übereinstimmend (Tab. 4.4). In 25,4 % aller Fälle wurde eine niedrigere, in 30,1 % eine höhere Dosis mit der Rechteck-Methode empfohlen, wobei die Abweichungen gleichmäßig auf die entsprechenden Dosisstufen verteilt waren (Tab. 4.4). Der maximale Unterschied in der Dosisempfehlung betrug acht Dosisstufen (n=1), bei 80 % der Patienten mit abweichender Dosisempfehlung lag diese nicht über zwei Dosisstufen (Tab. 4.4).

Tab. 4.4: Vergleich der Dosisempfehlungen zwischen Rechteck-Methode mit reduziertem Probenentnahmeschema (S3) und PK-Modell mit umfangreichem Probenentnahmeschema (S1) für die 1000 simulierten Patienten. In der Tabelle ist die absolute Anzahl an Patienten angegeben. Die grau schraffierten Felder geben die Fälle an, in denen die Dosisempfehlung der beiden Methoden übereinstimmt.

		PK-Modell S1								
	Dosis- anpassung	-30 %	-25 %	-20 %	-10 %	Keine Änderung	+10 %	+20 %	+25 %	Wdh.
Rechteck-Methode	-30 %	178	12	17	20	7	.	.	.	.
	-25 %	11	3	7	10	3	.	.	.	.
	-20 %	10	6	4	5	13	.	.	.	.
	-10 %	12	6	4	15	29	6	.	.	.
	Keine Änderung	12	1	12	19	122	40	29	3	.
	10 %	1	.	3	2	27	22	17	6	.
	20 %	2	1	1	3	20	17	16	28	.
	30 %	5	.	.	3	21	18	33	72	2
	W	1	1	.	4	4	3	5	33	13

Wdh.: Wiederholung der vorherigen Dosis, um eventuelle Fehler auszuschließen. Falls wiederholt AUC < 8: Dosisanstieg um 30 %

Beim Vergleich der AUC des pharmakokinetischen Modells bei reduzierter (S3) und umfangreicher (S1) Probenentnahme lag die Übereinstimmung in der Dosisempfehlung bei 49,9 % und somit etwas höher verglichen mit der Rechteck-Methode (Tab. 4.5). In 21,7 % aller Fälle wurde eine niedrigere, in 28,4 % eine höhere Dosis bei reduzierter Probenentnahme empfohlen (Tab. 4.5). Der maximale Unterschied in der Dosisempfehlung lag bei sechs Dosisstufen (n=3). Bei 84 % der Patienten mit abweichender Dosisempfehlung lag diese nicht über zwei Dosisstufen (Tab. 4.5). Die leichte Überlegenheit des PK-Modells gegenüber der Rechteck-Methode hinsichtlich des Vorhersagevermögens konnte somit auch beim Vergleich der Dosisempfehlungen bestätigt werden. Die Anzahl der übereinstimmenden Dosisempfehlungen war mit dem PK-Modell größer und zusätzlich die maximale Abweichung geringer.



Tab. 4.5: Vergleich der Dosisempfehlungen zwischen PK-Modell mit reduziertem (S3) und umfangreichem Probenentnahmeschema (S1) für die 1000 simulierten Patienten. In der Tabelle ist die absolute Anzahl an Patienten angegeben. Die grau schraffierten Felder geben die Fälle an, in denen die Dosisempfehlung der beiden Methoden übereinstimmt.

		PK-Modell S1								
	Dosis- anpassung	-30 %	-25 %	-20 %	-10 %	Keine Änderung	+10 %	+20 %	+25 %	Wdh.
PK-Modell S3	-30 %	158	11	4	5	1	.	.	.	.
	-25 %	13	2	5	5	1	.	.	.	.
	-20 %	18	7	15	13	8	.	.	.	.
	-10 %	16	5	4	20	17	2	.	.	.
	Keine Änderung	21	4	19	28	153	39	22	2	.
	10 %	4	.	1	5	37	29	27	8	.
	20 %	2	.	.	1	14	20	23	32	.
	30 %	.	2	.	4	15	16	28	99	15
	W	.	.	.	.	.	.	.	1	.

Wdh.: Wiederholung der vorherigen Dosis, um eventuelle Fehler auszuschließen. Falls wiederholt  $AUC < 8$ : Dosisanstieg um 30 %

## 4.2 Paclitaxel als 3-wöchentliche Infusion

Die Untersuchungen wurden im Rahmen der CEPAC-TDM-Studie (Central European Society for Anticancer Drug Research (CESAR) Study of Paclitaxel Therapeutic Drug Monitoring) durchgeführt, in der Paclitaxel als 3-wöchentliche Infusion appliziert wurde (siehe Kap. 3.1.2). Ziel der CEPAC-TDM-Studie war es, das Potential einer individuellen Dosisanpassung mittels TDM zu untersuchen, um schwere Paclitaxel-assoziierte Neutropenie zu reduzieren [19]. In dieser Arbeit wurde weiterhin überprüft, ob der im CEPAC-TDM-Studienprotokoll festgelegte Tag zur Bestimmung des ANC-Nadirs optimal gewählt wurde und wie stark der Einfluss der Kovariaten des pharmakokinetischen Modells auf die Bestimmung der Paclitaxel- $T_{c>0,05\mu M}$  ist.

#### 4.2.1 Patientenrekrutierung

Insgesamt wurden in der CEPAC-TDM-Studie 318 Patienten rekrutiert. Acht dieser Patienten wurden nicht randomisiert. Der Kontrollgruppe, die nach Körperoberfläche (KOF) dosiert wurde, waren nach erfolgreicher Randomisierung 156 Patienten zugeteilt. Von diesen erhielten 150 Patienten eine Therapie mit Paclitaxel und Carboplatin. In den Studienarm, der die pharmakokinetisch gesteuerte Dosierung erhielt (Interventionsgruppe), wurden insgesamt 154 Patienten erfolgreich randomisiert und mit Paclitaxel und Carboplatin behandelt. Eine Übersicht der ein- und ausgeschlossenen Patienten gibt das Flussdiagramm in Abb. 4.5.

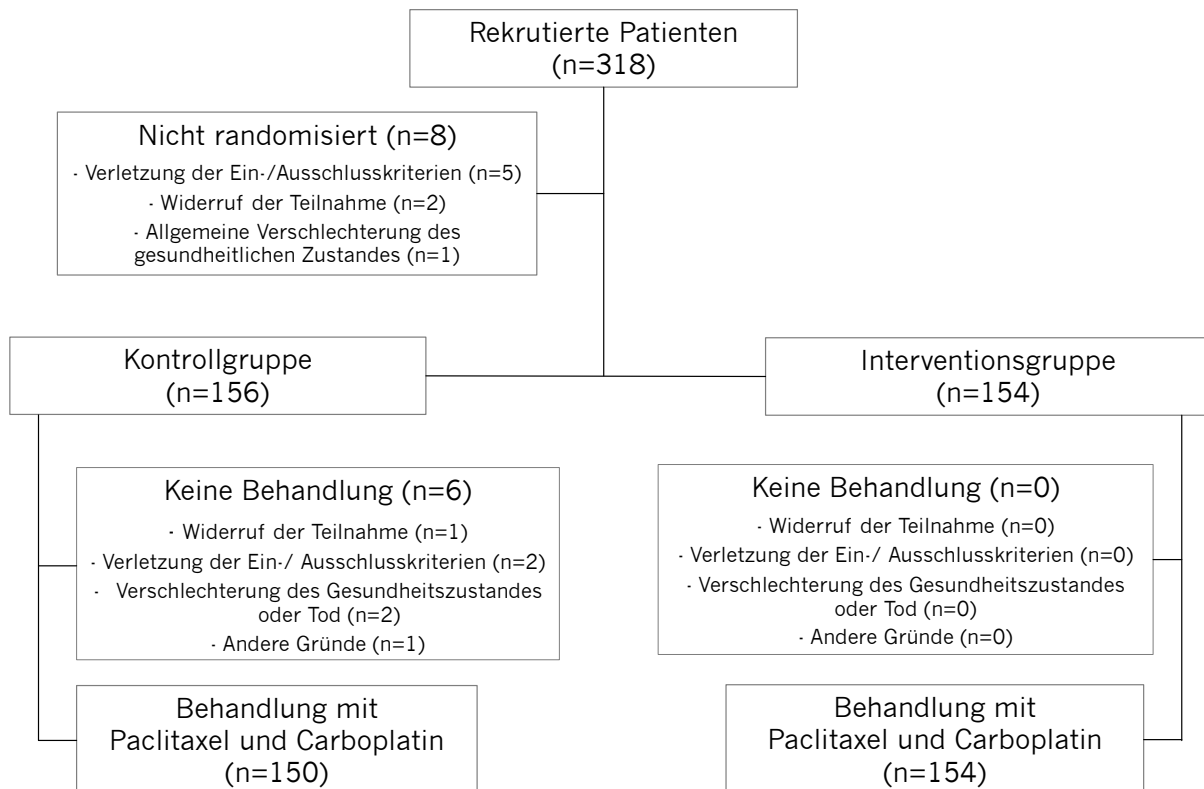


Abb. 4.5: Flussdiagramm der ein- und ausgeschlossenen Patienten der CEPAC-TDM-Studie

Die demographischen Daten beider Studienarme waren vergleichbar (Tab. 4.6).

Tab. 4.6: Mittlere demographische Daten der randomisierten Patienten, die einer Behandlung erhielten

	Kontrollgruppe (Dosierung nach Körperoberfläche)	Interventionsgruppe (PK-gesteuerte Dosierung)
Gesamtzahl Patienten	150	154
Anzahl der durchlaufenen Zyklen		
Zyklus 1	20	16
Zyklus 2	28	33
Zyklus 3	8	6
Zyklus 4	33	36
Zyklus 5	7	9
Zyklus 6	54	54
Männlich	102 (68 %)	103 (67 %)
Alter (Spanne) [Jahre]	64 (40-75)	63 (43-77)
Größe (Spanne) [cm]	172 (146-198)	171 (146-188)
Gewicht vor Studienbehandlung (Spanne) [kg]	76 (43-135)	73 (43-118)
Körperoberfläche vor Studienbehandlung (Spanne) [m <sup>2</sup> ]	1,88 (1,39-2,49)	1,84 (1,32-2,32)
Bilirubin vor Studienbehandlung (Spanne) [μM]	7 (2-22)	7 (2-19)
ECOG-Status vor Studienbehandlung	0 (53 %) 1 (40 %) 2 (7 %)	0 (46 %) 1 (45 %) 2 (9 %)

KOF: Körperoberfläche; PK: Pharmakokinetik; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

#### 4.2.2 Dosisanpassung

Der Median der Paclitaxeldosis der Kontrollgruppe veränderte sich kaum von Zyklus 1 (200 mg/m<sup>2</sup>) zu Zyklus 6 (197 mg/m<sup>2</sup>) (Abb. 4.6). Dosiserhöhungen waren sehr selten, wohingegen Abweichungen zu niedrigeren Dosen aufgrund von z.B.

aufgetretener Toxizität in der Kontrollgruppe häufiger vorkamen (Abb. 4.6, Tab. 4.7). Die Interventionsgruppe zeigte durch die kontinuierliche Dosisanpassung eine deutlich ausgeprägtere Streuung der Paclitaxeldosis im Vergleich zur Kontrollgruppe sowohl zu höheren, als auch zu niedrigeren Dosen (Abb. 4.6, Tab. 4.7).

Tab. 4.7: Anpassung der Paclitaxeldosis zwischen erster und letzter Dosis für Kontroll- und Interventionsgruppe der CEPAC-TDM-Studie, von Patienten, die mindestens Zyklus 2 durchlaufen haben.

	Dosisreduktion	Keine Dosisänderung	Dosiserhöhung
Kontrollgruppe (Dosierung nach KOF)	33/130 (25%)	95/130 (73 %)	2/130 (2 %)
Interventionsgruppe (PK-gesteuerte Dosierung)	85/138 (62 %)	30/138 (22 %)	23/138 (17 %)

KOF: Körperoberfläche; PK: Pharmakokinetik

Der Median (Spanne) der Paclitaxeldosis in der Interventionsgruppe lag in Zyklus 1 bei 166 mg/m<sup>2</sup> (122-201 mg/m<sup>2</sup>) und sank in Zyklus 6 auf 132 mg/m<sup>2</sup> (58-217 mg/m<sup>2</sup>) (Abb. 4.6). Die Paclitaxeldosen der beiden Studiengruppen waren sowohl für alle Zyklen gemeinsam, als auch für jeden Zyklus separat signifikant unterschiedlich (t-Test, p<0,001). Der Median (Spanne) der Paclitaxeldosis über alle Zyklen hinweg betrug in der Kontrollgruppe 194 mg/m<sup>2</sup> (81-219 mg/m<sup>2</sup>), in der Interventionsgruppe 154 mg/m<sup>2</sup> (58-251 mg/m<sup>2</sup>).

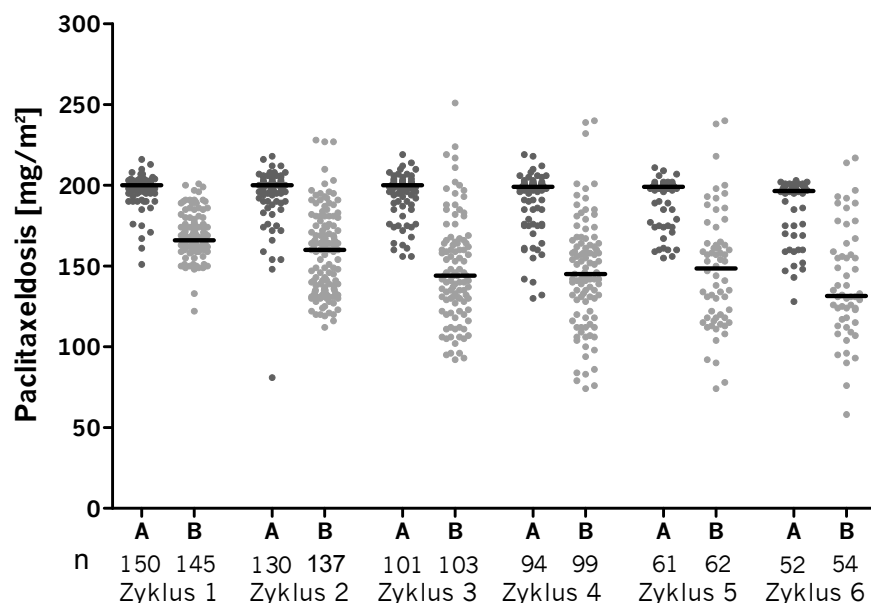


Abb. 4.6: Verteilung der Paclitaxeldosis, mit Median (—), der Kontroll- (A) und Interventionsgruppe (B) getrennt nach Zyklen. n= Anzahl der Patienten.

Die Variabilität der  $T_{c>0,05\mu\text{M}}$  konnte mit der pharmakokinetisch gesteuerten Dosierung von Zyklus 1 bis 6 reduziert werden, wobei die mittlere Reduktion für Zyklus 1 bis 6 zusammen 35 % betrug (Abb. 4.7, Tab. 4.8). Der Anteil der Patienten oberhalb des  $T_{c>0,05\mu\text{M}}$ -Zielbereichs reduzierte sich von 41 % in Zyklus 1 auf  $\leq 8$  % in Zyklus 3 bis 6, wobei in Zyklus 6 nur noch 2 % der Patienten oberhalb des  $T_{c>0,05\mu\text{M}}$ -Zielbereichs lagen.

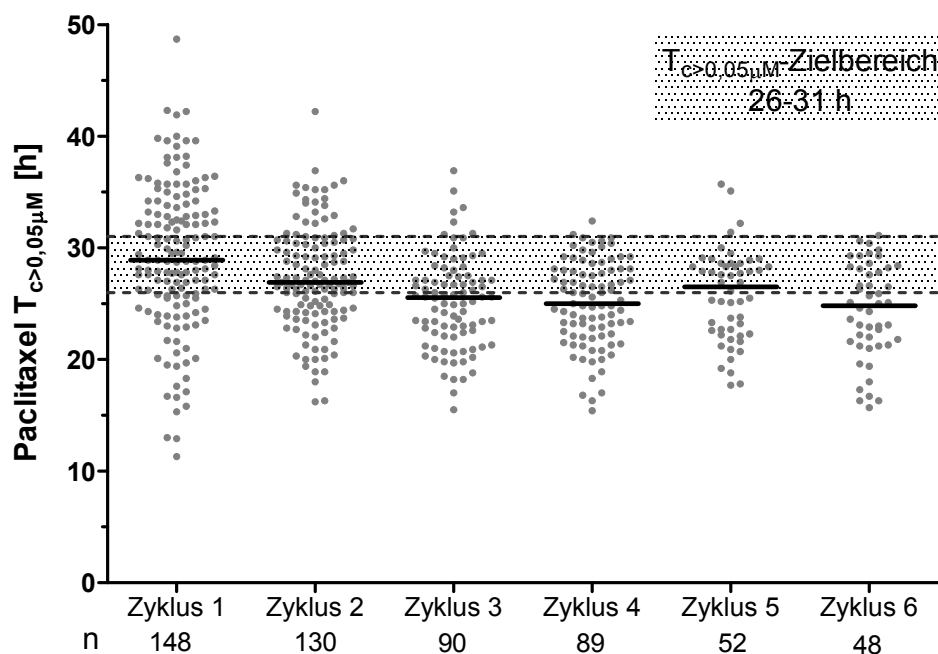


Abb. 4.7: Verteilung der Paclitaxel- $T_{c>0,05\mu\text{M}}$  in der Interventionsgruppe, mit Median (—) getrennt nach Zyklen. Der  $T_{c>0,05\mu\text{M}}$  Zielbereich von 26-31 h ist grau hinterlegt; n = Anzahl der Patienten.

Tab. 4.8: Median und Standardabweichung (SD) der Paclitaxel- $T_{c>0,05\mu\text{M}}$  der Interventionsgruppe, getrennt nach Zyklen, mit Reduktion der Variabilität im Vergleich zu Zyklus 1

	$T_{c>0,05\mu\text{M}}$ [h]					
	Zyklus 1	Zyklus 2	Zyklus 3	Zyklus 4	Zyklus 5	Zyklus 6
Median	28,9	26,9	25,6	25,0	26,5	24,8
SD	6,5	4,6	4,2	3,8	4,1	4,3
Reduktion der Variabilität [%]*		29 %	35 %	42 %	37 %	34 %

\* Prozentuale Reduktion der Variabilität zwischen  $T_{c>0,05\mu\text{M}}$  der Zyklen 2-6 im Vergleich zu Zyklus 1.

Beispielhafte Berechnung für Zyklus 2:  $[1 - \text{SD (Zyklus 2)}/\text{SD (Zyklus 1)}] \cdot 100$

### 4.2.3 Neutropenie

Bezüglich des primären Endpunkts, der Reduktion von Grad 4-Neutropenie in Zyklus 2, konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Kontroll- und Interventionsgruppe festgestellt werden (17 % vs 15 %,  $p=0,860$ ) (Abb. 4.8 A). In den übrigen Zyklen konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied gezeigt werden. Allerdings war in jedem Zyklus der Anteil der Patienten mit Grad 4-Neutropenie in der Interventionsgruppe geringer als in der Kontrollgruppe (Abb. 4.8 A). Über alle sechs Zyklen betrachtet, war jedoch der Anteil an Grad 4-Neutropenie in der Interventionsgruppe signifikant reduziert (21 vs 15 %,  $p=0,029$ ). Auch bei kombinierter Untersuchung von Grad 3- und 4-Neutropenie war der Anteil in der Interventionsgruppe stets geringer (Abb. 4.8 B). Allerdings konnte bei dieser Betrachtung kein signifikanter Unterschied in der Reduktion der Neutropenie über alle Zyklen festgestellt werden (38 % vs 33 %,  $p=0,092$ ).

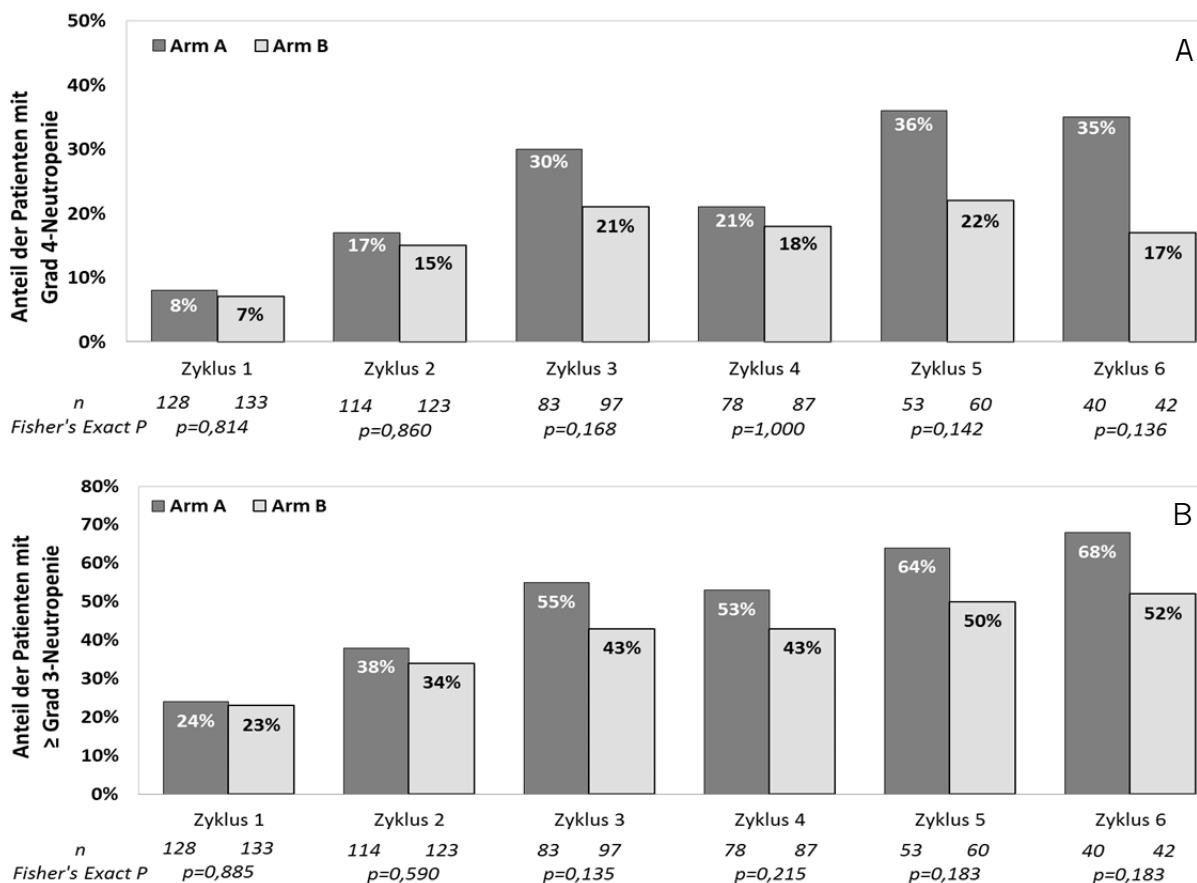
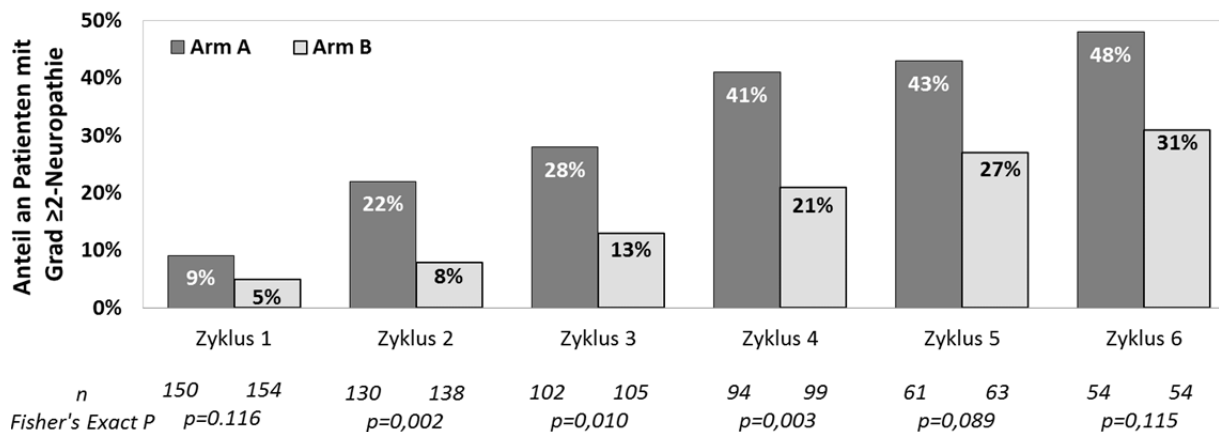


Abb. 4.8: Anteil der Patienten mit (A) Neutropenie Grad 4 und (B) Neutropenie Grad 3-4, getrennt nach Zyklen für Kontroll (Arm A)- und Interventionsgruppe (Arm B). Zusätzlich angegeben sind die Anzahl der Patienten (n) und die p-Werte des exakten Tests nach Fisher.

#### 4.2.4 Neuropathie

Für Zyklus 1-6 gemeinsam war der Anteil an Neuropathie  $\geq$  Grad 2 bzw.  $\geq$  Grad 3 in der Interventionsgruppe statistisch signifikant geringer (27 vs 14 % bzw. 8 vs 1 %,  $p < 0,001$ ) im Vergleich zur Kontrollgruppe (Abb. 4.9). Auch für jeden Zyklus separat betrachtet, war sowohl der Anteil an Neuropathie  $\geq$  Grad 2 als auch  $\geq$  Grad 3 in der Interventionsgruppe geringer (Abb. 4.9), jedoch nicht immer statistisch signifikant.

A



B

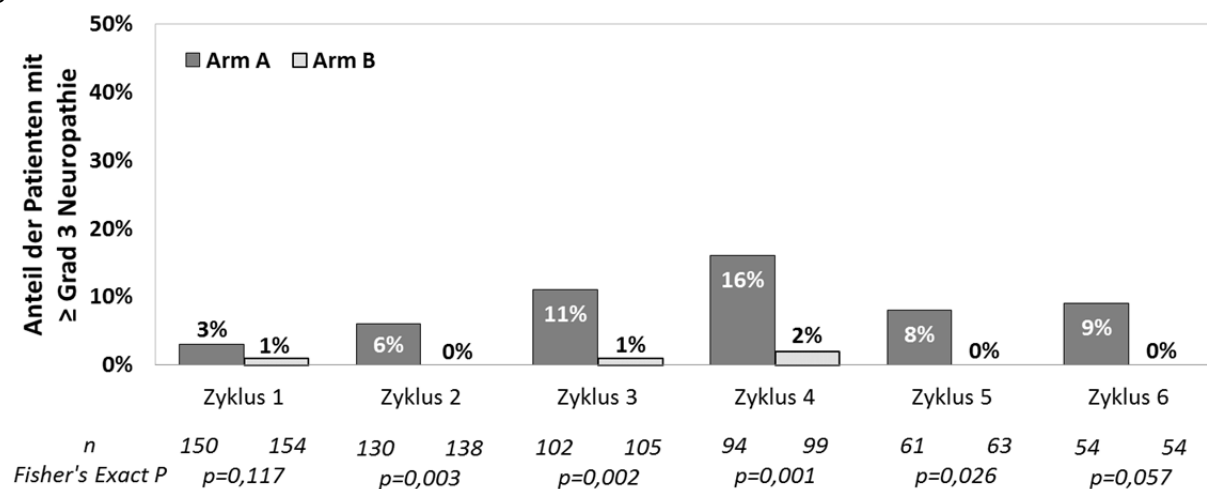


Abb. 4.9: Anteil der Patienten mit (A)  $\geq$  Grad 2-Neuropathie, (B)  $\geq$  Grad 3-Neuropathie, getrennt nach Zyklus, für Kontroll- (Arm A) und Interventionsgruppe (Arm B). Zusätzlich angegeben sind die Anzahl der Patienten (n) und die p-Werte des exakten Tests nach Fisher.

Im direkten Vergleich von Neutropenie Grad 4 mit Neuropathie Grad  $\geq 2$  und  $\geq 3$  über alle sechs Zyklen, war das Ausmaß der relativen Reduktion von Neuropathie Grad  $\geq 3$  in der Interventions- verglichen mit der Kontrollgruppe am stärksten ausgeprägt (Abb. 4.10).

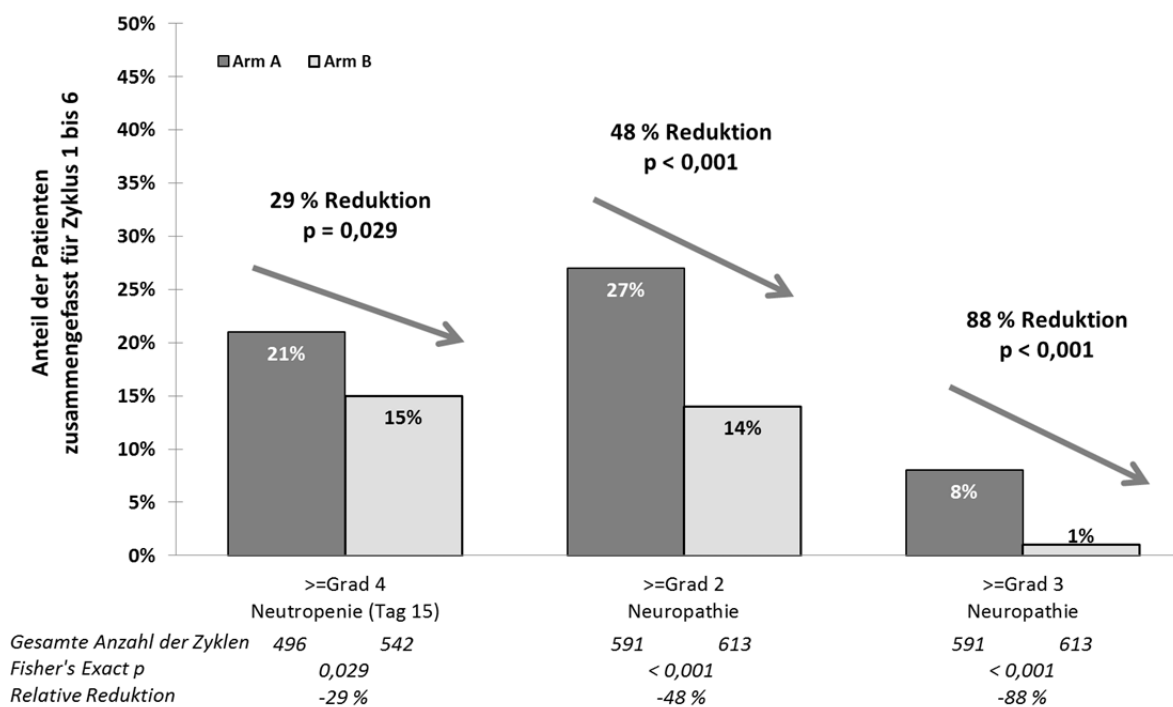


Abb. 4.10: Anteil der Patienten (Zyklus 1-6) der Interventions- und Kontrollgruppe mit Neutropenie Grad 4 sowie Neuropathie Grad  $\geq 2$  und  $\geq 3$ . Zusätzlich angegeben sind die Anzahl der Patienten (n), die p-Werte des exakten Tests nach Fisher und die relative Reduktion der Toxizität zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe.

#### 4.2.5 Wirksamkeit

Hinsichtlich der Wirksamkeit, gemessen mit den Parametern progressionsfreie Überlebenszeit (PFS) und Gesamtüberlebenszeit (OS), konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe detektiert werden (Abb. 4.11). Der Median der progressionsfreien Überlebenszeit betrug 4,8 Monate im Kontrollarm und 4,6 Monate in der Interventionsgruppe ( $p=0,58$ ), der Median der Gesamtüberlebenszeit 7,2 Monate in der Kontroll- und 7,6 Monate in der Interventionsgruppe ( $p=0,20$ ).



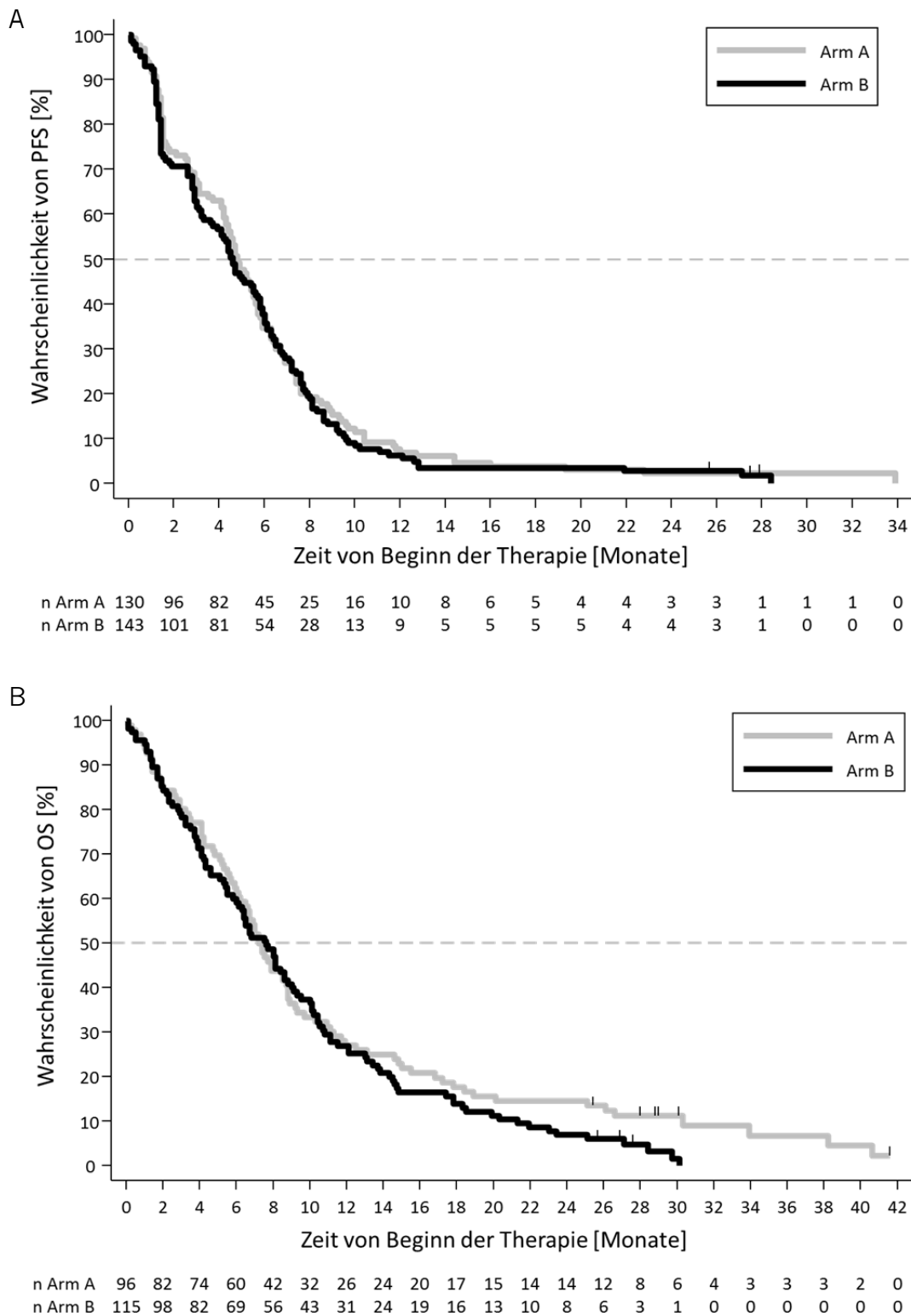


Abb. 4.11: Kaplan-Meier-Kurve zur (A) progressionsfreien Überlebenszeit (PFS) und (B) Gesamtüberlebenszeit (OS) der Patienten mit  $\geq 24$  Monaten Follow-Up ( $n=273$ ) getrennt nach Kontroll- (Arm A) und Interventionsgruppe (Arm B).  $n$  = Anzahl der Patienten unter Risiko.

#### 4.2.6 Optimierung des Probenentnahmezeitpunktes für neutrophile Granulozyten

Insgesamt konnten 106 Patienten der Interventionsgruppe der CEPAC-TDM-Studie in diese Auswertung aufgenommen werden, bei denen eine Messung der absoluten Neutrophilenzahl (ANC) an Tag 1 und 15 durchgeführt wurde. Für die sechs Paclitaxeltherapiezyklen wurden insgesamt 418  $ANC_{d15}$ -Werte untersucht. Die mit dem PK/PD-Modell von Paclitaxel abgeschätzten  $ANC_{d15}$ -Werte zeigten eine sehr gute Übereinstimmung mit den gemessenen  $ANC_{d15}$ -Werten (Abb. 4.12 A). Das gute Vorhersagevermögen bestätigte sich mit einem geringen Bias (relativer MPE=1,2 %) und einer hohen Präzision (relativer RMSE=1,9 %) (Tab. 4.9). Zwischen den Medianen der beobachteten und abgeschätzten  $ANC_{d15}$  konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (zweiseitiger Mann-Whitney-U-Test,  $p=0,7776$ ) (Tab. 4.10).

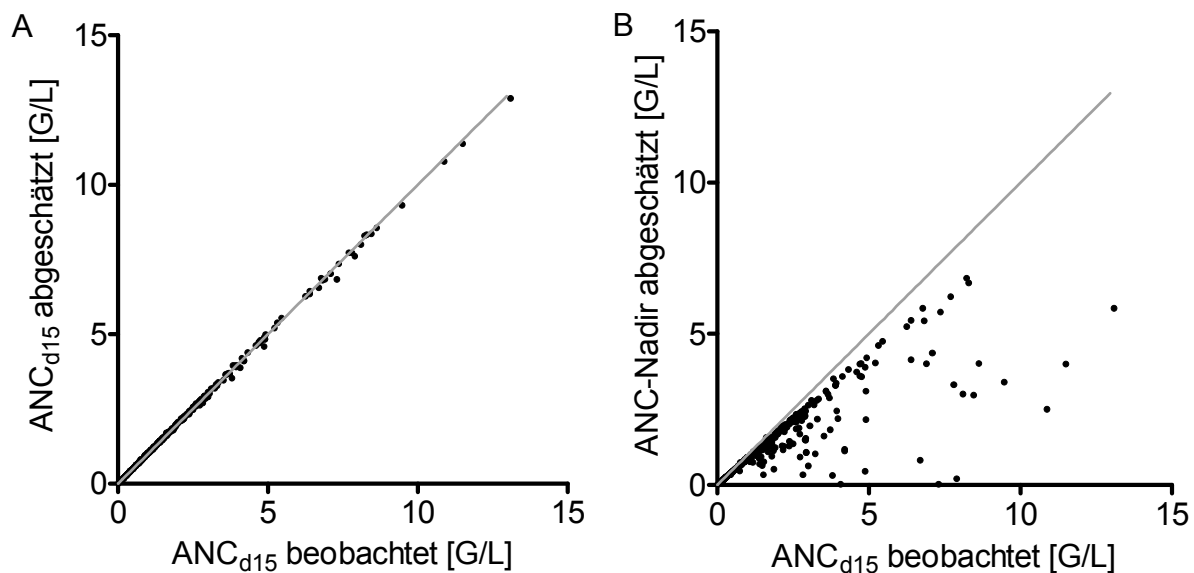


Abb. 4.12: Absolute beobachtete Neutrophilenzahl an Tag 15 ( $ANC_{d15}$ ) gegen (A) die vom Paclitaxel-PK/PD-Modell abgeschätzte  $ANC_{d15}$  und (B) gegen den vom Modell individuell abgeschätzten ANC-Nadir.

Der mit dem PK/PD-Modell abgeschätzte ANC-Nadir lag in 93 % aller Fälle unterhalb der beobachteten  $ANC_{d15}$  (Abb. 4.12), was sich in einem negativen relativen MPE von -18,9 % widerspiegelte (Tab. 4.9). Die Mediane des abgeschätzten ANC-Nadirs und der beobachteten  $ANC_{d15}$  unterschieden sich signifikant voneinander (zweiseitiger Mann-Whitney-U-Test,  $p<0,0001$ ) (Tab. 4.10).

Tab. 4.9: Abweichung der mit dem Paclitaxel-PK/PD-Modell an Tag 15 abgeschätzten absoluten Neutrophilenzahl ( $ANC_{d15}$ ) und des abgeschätzten ANC-Nadirs zu den beobachteten  $ANC_{d15}$ -Werten für die Zyklen 1-6. Der Bias ist angegeben als mittlerer (MPE) und relativer mittlerer Vorhersagefehler (rel. MPE), die Präzision als Wurzel aus dem mittleren Quadrat des Vorhersagefehlers (RMSE) und des relativen RMSE.

	$ANC_{d15}$ abgeschätzt	ANC-Nadir abgeschätzt
r	0,9998	0,8969
MPE [G/L]	0,01	-0,53
Rel. MPE [%]	1,23	-18,92
RMSE [G/L]	0,05	1,26
Rel. RMSE [%]	1,93	25,26

r: Spearman-Korrelationskoeffizient ( $p < 0,0001$ )

Durch die leichten Unterschiede der abgeschätzten  $ANC_{d15}$ -Werte im Vergleich zu den beobachteten  $ANC_{d15}$ , führten die abgeschätzten  $ANC_{d15}$  in sechs Fällen (1,4 %) zu unterschiedlichen Neutropenieggraden, einmal zum nächst höheren und fünfmal zum nächst niedrigeren Neutropenieggrad. Im Falle des abgeschätzten ANC-Nadirs waren die Neutropenieggrade in 70,6 % aller Fälle mit denen der beobachteten  $ANC_{d15}$  übereinstimmend. Die im Vergleich zu den beobachteten  $ANC_{d15}$ -Werten niedrigeren ANC-Nadir-Werte führten in dem Fall, dass die Neutropenieggrade nicht übereinstimmten, ausschließlich zu höheren Neutropenieggraden. In 23,2 % der Fälle führten sie zum nächst höheren Neutropenieggrad, in 3,8 % zur Erhöhung um zwei Neutropenieggrade und jeweils in 1,2 % der Fälle zu einer Erhöhung um 3 bzw. 4 Neutropenieggrade.

Die Mediane sowohl der beobachteten und abgeschätzten  $ANC_{d15}$ , als auch des abgeschätzten ANC-Nadirs sanken von Zyklus 1 bis 6 (Tab. 4.10, Abb. 4.13). Der Zeitpunkt des Auftretens des ANC-Nadirs änderte sich dagegen kaum zwischen den Zyklen. In jedem Zyklus lag der Nadir von mindestens 85 % aller Patienten im Bereich zwischen 10 und 14 Tagen nach Beginn der Paclitaxelinfusion (siehe Appendix 2). Der Median des ANC-Nadirs lag für jeden Zyklus zwischen Tag 12 und 13 nach der Paclitaxelgabe (Abb. 4.13, Tab. 4.10). Die ANC sollte daher, wenn möglich, an Tag 12 oder 13 nach der Palitaxelgabe gemessen werden, um den Nadir optimal bestimmen zu können. Für die Erleichterung der Durchführbarkeit eines TDM ist ein Fenster von

10-14 Tagen nach der Paclitaxelinfusion noch zur Bestimmung des ANC-Nadirs vertretbar.

*Tab. 4.10: Median mit 5 und 95 %-Perzentil der beobachteten absoluten Neutrophilenzahl an Tag 15 ( $ANC_{d15}$ ), der mit dem Paclitaxel-PK/PD-Modell abgeschätzten  $ANC_{d15}$ , des abgeschätzten ANC-Nadirs und der Zeit bis zum Auftreten des ANC-Nadirs, jeweils nach Zyklus getrennt und für Zyklus 1-6 zusammen (C1-6)*

		C1	C2	C3	C4	C5	C6	C1-6
	Anzahl Patienten	106	103	73	66	42	28	418
$ANC_{d15}$ beobachtet	Median [G/L]	2,03	1,36	1,11	1,07	1,01	0,94	1,30
	5 %-Perzentil [G/L]	0,27	0,20	0,13	0,22	0,11	0,26	0,20
	95 %-Perzentil [G/L]	8,16	6,74	4,22	4,22	4,11	6,92	6,40
$ANC_{d15}$ abgeschätzt	Median [G/L]	2,06	1,39	1,12	1,09	1,02	0,97	1,33
	5 %-Perzentil [G/L]	0,28	0,20	0,13	0,22	0,11	0,26	0,20
	95 %-Perzentil [G/L]	8,12	6,70	4,15	4,24	4,16	6,76	6,35
ANC-Nadir	Median [G/L]	1,53	1,09	0,81	0,91	0,67	0,73	1,03
	5 %-Perzentil [G/L]	0,21	0,15	0,12	0,20	0,10	0,24	0,18
	95 %-Perzentil [G/L]	5,37	3,97	2,93	3,32	2,20	3,27	3,90
Zeit bis zum ANC-Nadir	Median [Tage]	12	13	12	13	13	12,5	13
	5 %-Perzentil [Tage]	8,4	9	8	9	7	7,5	8
	95 %-Perzentil [Tage]	14	14	14	14	14	14	14

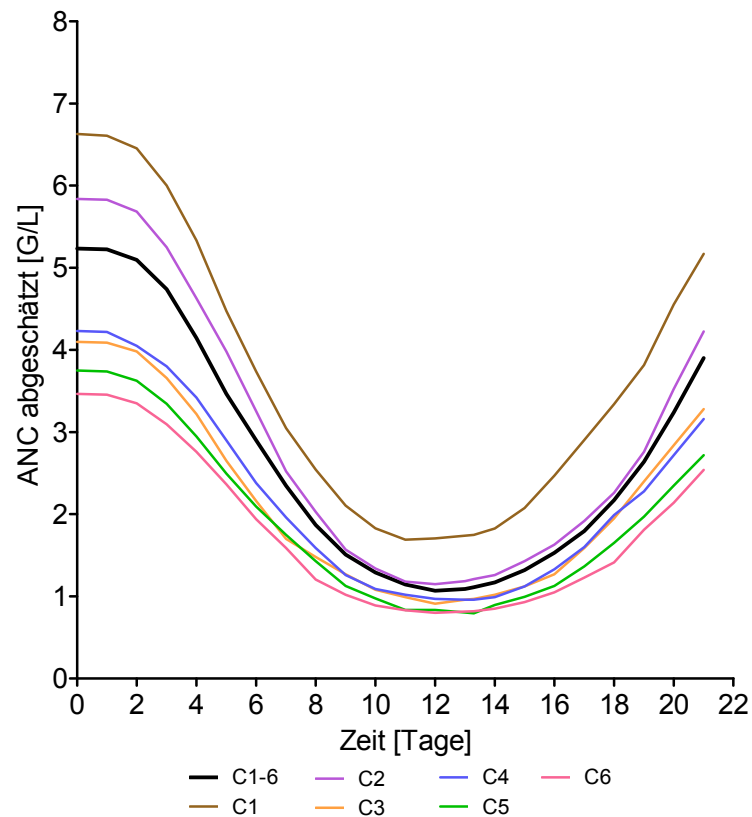


Abb. 4.13: Medianer Verlauf der mit dem PK/PD-Modell abgeschätzten absoluten Neutrophilenzahl (ANC) nach Zyklen getrennt und für alle Zyklen gemeinsam nach Beginn der Paclitaxelgabe (C1-6)

Die Unterschiede in den Neutropeniegaden der beobachteten und abgeschätzten  $ANC_{d15}$  führten in nur einem Fall zu einer um eine Dosisstufe abweichenden Dosisempfehlung. Beim Vergleich der Dosisempfehlungen des ANC-Nadirs und der beobachteten  $ANC_{d15}$  waren die Dosisempfehlungen für jeden Zyklus in mindestens 89 % der Fälle übereinstimmend (siehe Appendix 2). Wenn abweichende Dosisempfehlungen auftraten, wurden für die ANC-Nadir-Werte ausschließlich niedrigere Dosen empfohlen im Vergleich zu den beobachteten  $ANC_{d15}$ -Werten (Tab. 4.11), was durch die niedriger abgeschätzte ANC und folglich höheren Neutropeniegrade zu erklären ist. In insgesamt 6,9 % aller Fälle war die Dosisabweichung nicht größer als eine Dosisstufe, lediglich in drei Fällen wurde eine um zwei Dosisstufen geringere Dosis empfohlen (Tab. 4.11).

Tab. 4.11: Vergleich der Dosisempfehlungen zwischen Neutropenieggraden basierend auf den beobachteten  $ANC_{d15}$  und dem mit dem PK/PD-Modell abgeschätzten ANC-Nadir (Zyklus 1-6 zusammengefasst,  $n=418$ ). In der Tabelle ist die absolute Anzahl an Fällen angegeben. Die grau schraffierten Felder geben die Fälle an, in denen die Dosisempfehlung übereinstimmt.

		ANC <sub>d15</sub> beobachtet							
	Dosis-anpassung	-40 %	-30 %	-25 %	-20 %	Keine Änderung	+10 %	+20 %	+30 %
ANC-Nadir abgeschätzt	-40 %	-	-	-	-	-	-	-	-
	-30 %	-	-	-	-	-	-	-	-
	-25 %	-	-	12	3	-	-	-	-
	-20 %	-	-	-	117	10	1	-	-
	Keine Änderung	-	-	-	-	161	16	2	-
	10 %	-	-	-	-	-	80	-	-
	20 %	-	-	-	-	-	-	16	-
	30 %	-	-	-	-	-	-	-	-

ANC<sub>d15</sub>: an Tag 15 des Paclitaxelzyklus erhobene absolute Neutrophilenzahl

#### 4.2.7 Einfluss der Kovariaten auf die Abschätzung der $T_{c>0,05\mu M}$

Von den 142 Patienten der Interventionsgruppe der CEPAC-TDM-Studie waren für 136 Patienten gemessene Paclitaxelkonzentrationen vorhanden. Für die 136 Patienten konnten aus den sechs Paclitaxeltherapiezyklen insgesamt 496  $T_{c>0,05\mu M}$ -Werte abgeschätzt werden. Die  $T_{c>0,05\mu M}$ -Werte, die mit dem pharmakokinetischen (PK) Modell ohne Kovariaten (Basismodell) abgeschätzt wurden, waren mit denen des PK-Modells mit Kovariaten (finales Modell) vergleichbar. Der Median der  $T_{c>0,05\mu M}$  basierend auf dem finalen Modell lag bei 26,6 h, der des Basismodells bei 27,6 h (Tab. 4.12). Der zweiseitige Mann-Whitney-U-Test ( $\alpha=0,05$ ) ergab zwar einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Medianen der  $T_{c>0,05\mu M}$  ( $p=0,0108$ ), allerdings kann der Unterschied von einer Stunde in diesem Fall als nicht klinisch relevant beurteilt werden. Das Basismodell konnte die Paclitaxel- $T_{c>0,05\mu M}$  gut vorhersagen, was sich in einem geringen Bias (relativer MPE=3,56 %) und einer hohen Präzision (relativer RMSE=7,35 %) zeigte (Tab. 4.12). Das Vorhersagevermögen

getrennt nach einzelnen Zyklen (siehe Appendix 2) war vergleichbar mit den in Tab. 4.12 dargestellten Ergebnissen, bei denen alle Zyklen gemeinsam ausgewertet wurden.

Tab. 4.12: Vorhersagevermögen des Paclitaxel-Basismodells für die Paclitaxel- $T_{c>0,05\mu\text{M}}$ . Der Bias ist angegeben als mittlerer (MPE) und relativer mittlerer Vorhersagefehler (rel. MPE), die Präzision als Wurzel aus dem mittleren Quadrat des Vorhersagefehlers (RMSE) und des relativen RMSE.

	$T_{c>0,05\mu\text{M}}$ abgeschätzt mit Kovariaten	$T_{c>0,05\mu\text{M}}$ abgeschätzt ohne Kovariaten
Median [h]	26,6	27,6
5%-Perzentil [h]	18,9	18,9
95%-Perzentil [h]	36,2	39,1
MPE [h]		1,01
Rel. MPE [%]		3,56
RMSE [h]		2,20
Rel. RMSE [%]		7,35

$T_{c>0,05\mu\text{M}}$ : Zeit über einer Paclitaxelkonzentration von  $0,05\mu\text{M}$

Die  $T_{c>0,05\mu\text{M}}$ -Werte des Basismodells zeigten mit einem Spearman-Korrelationskoeffizienten von  $r=0,9474$  ( $p<0,0001$ ) eine gute Korrelation zu den  $T_{c>0,05\mu\text{M}}$ -Werten des finalen Modells (Abb. 4.14). Bei hohen  $T_{c>0,05\mu\text{M}}$  wurden die  $T_{c>0,05\mu\text{M}}$ -Werte durch das Basismodell allerdings leicht überschätzt.

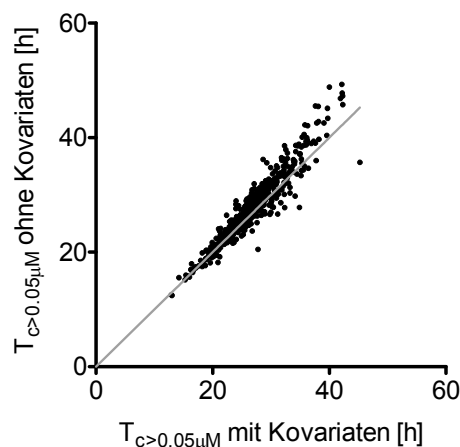


Abb. 4.14: Mit versus ohne Kovariaten abgeschätzte Paclitaxel- $T_{c>0,05\mu\text{M}}$  (•) in den Zyklen 1 bis 6. Die graue Linie stellt die Winkelhalbierende dar.

$T_{c>0,05\mu\text{M}}$ : Zeit über einer Paclitaxelkonzentration von  $0,05\mu\text{M}$

70,2 % aller  $T_{c>0,05\mu M}$ -Werte, die mit dem Basismodell abgeschätzt wurden, unterschieden sich nicht mehr als  $\pm 2$  Stunden von den  $T_{c>0,05\mu M}$ -Werten des finalen Modells. Die Spannweite der Abweichungen reichte dabei von -26,3 bis 26,4 %. Der Median der relativen Differenzen zwischen der  $T_{c>0,05\mu M}$  des Basis- und finalen Modells für die unterschiedlichen  $T_{c>0,05\mu M}$ -Kategorien des Dosialgorithmus (Abb. 3.1) ist in Tab. 4.13 dargestellt. Mit steigender  $T_{c>0,05\mu M}$  erhöhte sich auch der Median der relativen Differenz der beiden Modelle.

Tab. 4.13: Median der relativen Differenzen zwischen Paclitaxel- $T_{c>0,05\mu M}$  des Basis- und finalen PK-Modells für die unterschiedlichen  $T_{c>0,05\mu M}$ -Kategorien des Paclitaxel Dosialgorithmus (Zyklus1-6 zusammengefasst,  $n=496$ ).

$T_{c>0,05\mu M}$ -Kategorie [h]	Anteil der Beobachtungen [%]	Median der relativen Differenzen [%] (5 %-; 95 %-Perzentil)
< 10	-	-
10-20	8,3	0,38 (-5,67; 9,36)
20-26	36,6	2,39 (-6,09; 12,57)
26-31	36,9	4,48 (-6,60; 12,38)
31-41	17,3	5,58 (-11,68; 18,78)
41-50	1,2	11,86 (-21,12; 17,05)
$\geq 50$	-	-

PK: Pharmakokinetik;  $T_{c>0,05\mu M}$ : Zeit über einer Paclitaxelkonzentration von  $0,05\mu M$

Die Unterschiede in der  $T_{c>0,05\mu M}$  zwischen den beiden Modellen führte allerdings in 80,4 % aller Fälle zu keiner abweichenden Dosisempfehlung. Von den 97 Fällen der Dosisabweichung wurde mit dem Basismodell in 25,8 % der Fälle eine höhere und in 74,2 % eine niedrigere Dosis im Vergleich zum finalen pharmakokinetischen Modell empfohlen. Der größere Anteil der Dosisreduktionen lässt sich durch die häufigere Überschätzung vor allem höherer  $T_{c>0,05\mu M}$ -Werte mit dem Basismodell erklären. Der Unterschied in der Dosisempfehlung war dabei nie größer als eine Dosierungsstufe des Dosialgorithmus (Tab. 4.14).



Tab. 4.14: Vergleich der Dosisempfehlungen zwischen Basis- und finalem PK-Modell für die abgeschätzten  $T_{c>0,05\mu M}$ -Werte (Zyklus 1-6 zusammengefasst,  $n=496$ ). In der Tabelle ist die absolute Anzahl an  $T_{c>0,05\mu M}$ -Werten angegeben. Die grau schraffierten Felder geben die Fälle an, in denen die Dosisempfehlung von beiden Modellen übereinstimmt.

		$T_{c>0,05\mu M}$ abgeschätzt mit Kovariaten							
	Dosis-anpassung	-40 %	-30 %	-25 %	-20 %	Keine Änderung	10 %	20 %	30 %
$T_{c>0,05\mu M}$ abgeschätzt ohne Kovariaten	-40 %	-	-	-	-	-	-	-	-
	-30 %	-	-	1	-	-	-	-	-
	-25 %	-	-	10	12	-	-	-	-
	-20 %	-	-	1	116	34	-	-	-
	Keine Änderung	-	-	-	11	164	20	-	-
	10 %	-	-	-	-	8	88	5	-
	20 %	-	-	-	-	-	5	21	-
	30 %	-	-	-	-	-	-	-	-

### 4.3 Paclitaxel als wöchentliche Infusion

Zu Beginn wurde ein populationspharmakokinetisches Modell für die wöchentliche Paclitaxelgabe entwickelt. Mit dessen Hilfe wurde nach einem optimalen, reduzierten Probenentnahmeschema gesucht, das eine adäquate Abschätzung der Paclitaxel- $T_{c>0,05\mu M}$  und gleichzeitig ein praxistaugliches TDM im klinischen Alltag ermöglicht. Mit verfügbaren Daten zur Chemotherapie-induzierten peripheren Neuropathie (CIPN) wurde der Zusammenhang zwischen Paclitaxel-Pharmakokinetik und dem Auftreten von peripherer Neuropathie modelliert. Basierend auf diesen pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Daten wurde anschließend ein TDM-gesteuerter Dosisalgorithmus für die wöchentliche Paclitaxelgabe entwickelt, um das Auftreten schwerer peripherer Neuropathie zu reduzieren.

### 4.3.1 Pharmakokinetische Modellierung

Die Daten der wöchentlichen Paclitaxelinfusion wurden am besten mit dem von Joerger et al. [71] publizierten 3-Kompartiment-Modell beschrieben (Abb. 3.2), mit sättigbarer Elimination, sättigbarer Verteilung zwischen zentralem und erstem peripheren Kompartiment sowie linearer Verteilung zwischen zentralem und zweitem peripheren Kompartiment (siehe Appendix 3). Zunächst wurde das von Mross et al. [132] beschriebene lineare 2-Kompartiment-Modell getestet. Durch anschließendes Hinzufügen des dritten Kompartiments und der sättigbaren Eliminations- und Verteilungsprozesse, wie von Joerger et al. [71] beschrieben, konnte das Modell allerdings deutlich verbessert werden, was sich in einer signifikanten Reduktion der Objektiven Funktion (OF) ( $\Delta\text{OFV}=58,91$ ) als auch in den Graphiken zur Anpassungsgüte zeigte. Interindividuelle Variabilität konnte auf dem Verteilungsvolumen des zentralen und des zweiten peripheren Kompartiments, der maximalen Eliminationsgeschwindigkeit und der interkompartimentellen Clearance zwischen zentralem und zweitem peripheren Kompartiment abgeschätzt werden. Die Restvariabilität wurde am besten mit einem proportionalen Fehlermodell beschrieben. Als signifikante Kovariate wurde die Körperoberfläche für die maximale Eliminationsgeschwindigkeit identifiziert, wodurch die interindividuelle Clearance von 35,2 % auf 26,8 % ( $\Delta\text{OFV}=24,29$ ,  $p=0,005$ ) reduziert werden konnte. Der Kovariateneinfluss wurde mit einem Power-Modell (Gl. 4.3) beschrieben, wobei die Körperoberfläche auf den Populationsmedian von 1,9 m<sup>2</sup> zentriert wurde:

$$VM_{EL} = 14,5 \cdot (KOF/1,9)^{1,05} \quad \text{Gl. 4.3}$$

Wichtige Schritte in der Modellentwicklung einschließlich des NONMEM®-Codes des finalen pharmakokinetischen (PK) Modells von Paclitaxel befinden sich im Anhang dieser Arbeit (Appendix 3).

Die abgeschätzten PK-Parameter mit entsprechenden 90 %-Bootstrap-Konfidenzintervallen des finalen Paclitaxel-Modells sind in Tab. 4.15 dargestellt.

Tab. 4.15: Mittlere Populationsparameter, interindividuelle Variabilität (IIV) und Restvariabilität (RV) des finalen pharmakokinetischen Modells für Paclitaxel als wöchentliche Infusion mit entsprechenden 90 %-Konfidenzintervallen (90 %-KI) des Bootstrap-Verfahrens

Parameter	Modell-Schätzwert (90 %-KI)	IIV [% CV] (90 %-KI)
VM <sub>EL</sub> [μmol/h]	14,5 (7,1-28,8)	26,8 (17,6-35,9)
V <sub>1</sub> [L]	32,4 (29,8-34,4)	34,9 (28,8-39,1)
V <sub>2</sub> [L]	723,0 (528-1116)	20,7 (0,003-33,9)
KM <sub>EL</sub> [μmol/L]	0,174 (0,060-0,535)	-
VM <sub>TR</sub> [μmol/h]	42,0 (22,2-109,4)	-
KM <sub>TR</sub> [μmol/L]	2,48 (0,14-7,64)	-
k <sub>21</sub> [h <sup>-1</sup> ]	0,327 (0,170-0,556)	-
Q [L/h]	28,1 (19,5-32,6)	68,3 (59,3-89,8)
RV [%]	19,9 (17,3-22,5)	-
Kovariaten		
KOF auf VM <sub>EL</sub>	1,05 (0,75-1,37)	-

CV: Variationskoeffizient; k<sub>21</sub>: Geschwindigkeitskonstante der Verteilung vom ersten peripheren zum zentralen Kompartiment; KM<sub>EL</sub>: Plasmakonzentration bei halbmaximaler Eliminationsgeschwindigkeit; KM<sub>TR</sub>: Plasmakonzentration bei halbmaximaler Transportgeschwindigkeit vom zentralen zum ersten peripheren Kompartiment; KOF: Körperoberfläche; Q: interkompartimentelle Clearance zwischen zentralem und zweitem peripheren Kompartiment; V<sub>1</sub>: Verteilungsvolumen des zentralen Kompartiments; V<sub>2</sub>: Verteilungsvolumen des zweiten peripheren Kompartiments; VM<sub>EL</sub>: maximale Eliminationsgeschwindigkeit; VM<sub>TR</sub>: maximale Transportgeschwindigkeit vom zentralen zum ersten peripheren Kompartiment

Die η-Shrinkage-Effekte für V<sub>1</sub>, VM<sub>EL</sub> und Q lagen mit 28,8 %, 26,4 % und 17,7 % unter der akzeptierten Grenze von 30 %. Lediglich der η-Shrinkage von V<sub>2</sub> lag mit 72,9 % über dem definierten Grenzwert. Da sich der Wert für die Objektive Funktion allerdings durch Einschluss einer interindividuellen Variabilität auf V<sub>2</sub> signifikant reduzierte (ΔOFV=152,6), wurde der erhöhte η-Shrinkage-Effekt vernachlässigt. Der ε-Shrinkage-Effekt lag mit 34,6 % nur leicht über der Grenze von 30 % und wurde als noch akzeptabel betrachtet. Die beobachteten Konzentrationen konnten vom Modell gut beschrieben werden (Abb. 4.15). Zu Beginn der Infusion wurden die Konzentrationen allerdings teilweise vom Modell unterschätzt.

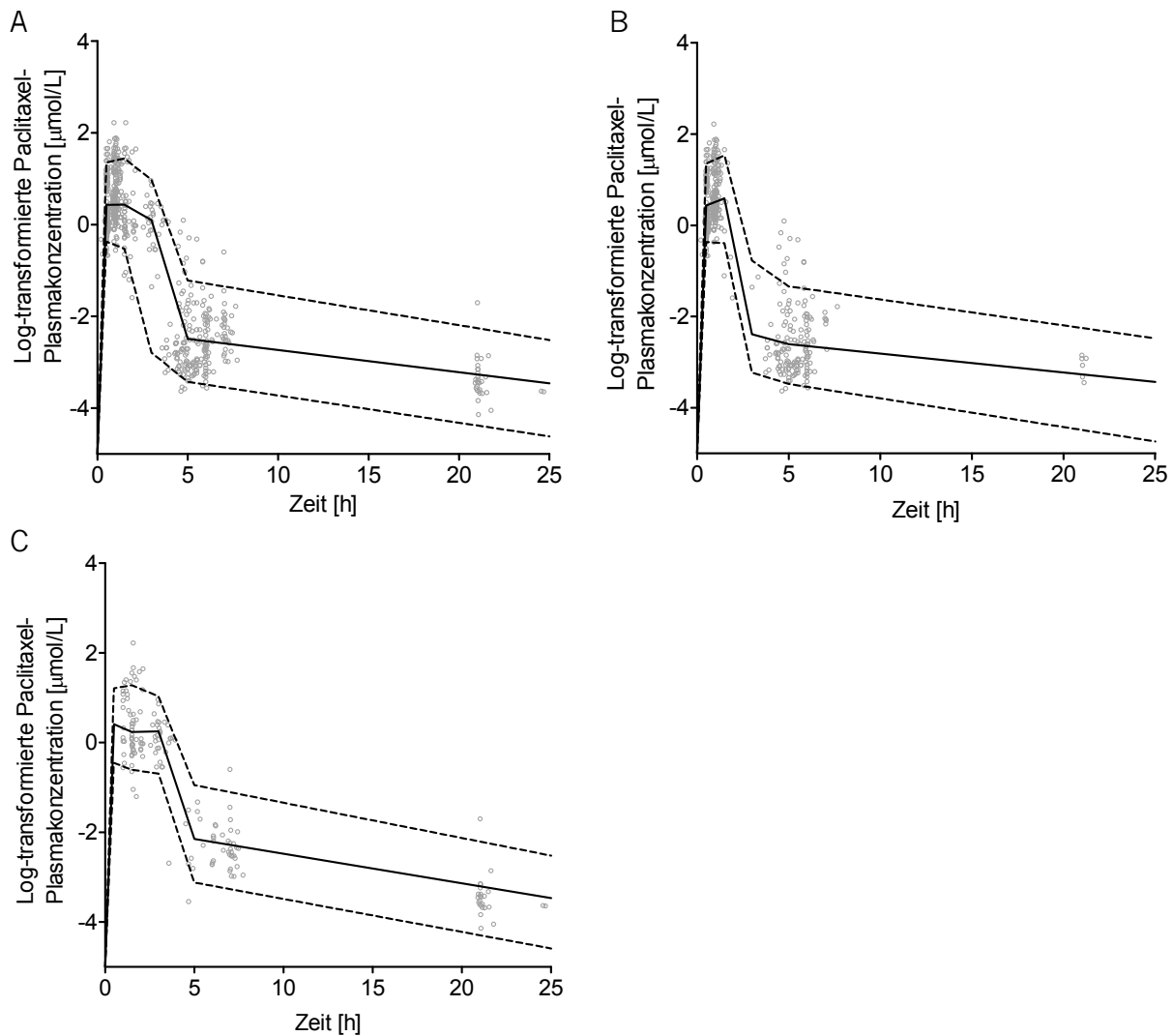


Abb. 4.15: Visual Predictive Checks der log-transformierten Paclitaxelplasmakonzentrationen gegen die Zeit mit (A) allen beobachteten Konzentrationen und getrennt nach Infusionsdauer für Patienten mit 1-stündiger (B) und 3-stündiger Infusion (C). Dargestellt sind das 5 und 95 %-Perzentil (---) und der Median (—) der 1000 Simulationen zusammen mit den beobachteten Konzentrationen (O)

#### 4.3.2 Optimierung der Probenentnahmezeitpunkte für ein TDM

Basierend auf den 1000 simulierten Patienten mit einer Paclitaxeldosis von  $80 \text{ mg/m}^2$  ergab sich für das umfangreiche Probenentnahmeschema (S1) im Median eine  $T_{c>0,05\mu\text{M}}$  von 12,4 h für eine 1-stündige Paclitaxelinfusion (Tab. 4.16). Das Vorhersagevermögen nach Anwendung der reduzierten Probeentnahmeschemata (S2-S9) hinsichtlich der Paclitaxel- $T_{c>0,05\mu\text{M}}$  ist in Tab. 4.16 angegeben. Als Ergebnisse der graphischen Auswertung sind beispielhaft die Streudiagramme der  $T_{c>0,05\mu\text{M}}$  nach Anwendung der reduzierten Probenentnahmeschemata S2, S5, S8 und S9 gegen das

umfangreiche Probenentnahmeschema S1 (Abb. 4.16) dargestellt. Die Abbildungen für die übrigen reduzierten Probenentnahmeschemata befinden sich im Anhang (Appendix 3) dieser Arbeit.

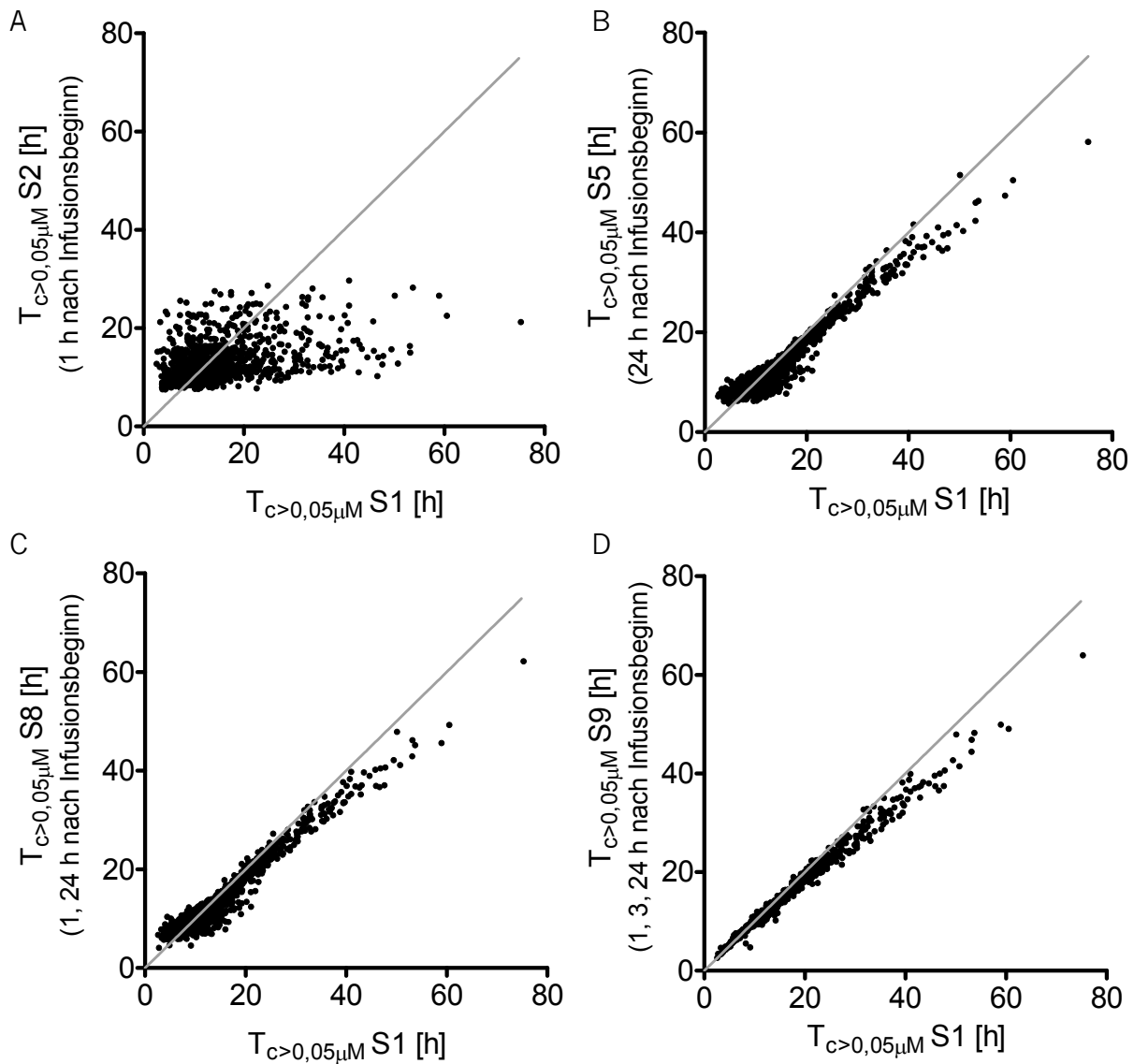


Abb. 4.16: Individuelle  $T_{c>0,05\mu M}$ -Werte (•) von Paclitaxel nach Anwendung der reduzierten Probenentnahmeschemata S2 (A), S5 (B), S8 (C) und S9 (D) gegen die  $T_{c>0,05\mu M}$ -Werte nach Anwendung des umfangreichen Probenentnahmeschemas S1. Die graue Linie stellt die Winkelhalbierende dar.

$T_{c>0,05\mu M}$ : Zeit über einer Paclitaxelkonzentration von  $0,05 \mu M$

Tab. 4.16: Vorhersagevermögen nach Anwendung des umfangreichen (S1) und der acht reduzierten Probenentnahmeschemata (S2-S9) bezüglich der Paclitaxel- $T_{c>0,05\mu M}$ . Der Bias ist angegeben als mittlerer (MPE) und relativer mittlerer Vorhersagefehler (rel. MPE), die Präzision als Wurzel aus dem mittleren Quadrat des Vorhersagefehlers (RMSE) und des relativen RMSE.

	Reduzierte Probenentnahmeschemata mit Probenentnahmezeiten								
	S1	S2 1 h	S3 3 h	S4 18 h	S5 24 h	S6 30 h	S7 1, 3 h	S8 1, 24 h	S9 1, 3, 24 h
Median $T_{c>0,05\mu M}$ [h]	12,4	12,2	12,1	11,5	11,2	11,0	12,3	11,4	12,0
5 %- Perzentil [h]	5,6	8,8	7,5	7,0	7,3	7,5	7,7	7,1	5,8
95 %- Perzentil [h]	35,1	22,5	16,7	32,1	31,5	31,9	19,9	31,2	31,1
r		0,38	0,43	0,93	0,89	0,88	0,52	0,91	0,99
MPE [h]		-1,7	-3,0	-0,7	-1,0	-1,1	-2,4	-1,0	-0,8
Rel. MPE [%]		12,9	0,4	0,6	-0,1	-0,5	3,4	-0,6	-2,6
RMSE [h]		8,7	9,0	2,9	2,7	2,9	8,4	2,6	1,8
Rel. RMSE [%]		65,0	44,2	23,4	26,3	27,7	44,2	23,1	7,3

r: Spearman-Korrelationskoeffizient ( $p<0,0001$ );  $T_{c>0,05\mu M}$ : Zeit über einer Paclitaxelkonzentration von  $0,05\mu M$

Mit einer einzigen Blutprobe, entnommen zwischen 18 und 30 Stunden nach Infusionsbeginn (getestet in S4-S6), konnte die Paclitaxel- $T_{c>0,05\mu M}$  noch adäquat abgeschätzt werden (Tab. 4.16). Der Bias der Schemata S4-S6 war gering und lag im Mittel bei -0,9 %, die mittlere Präzision lag mit 25,8 % noch innerhalb des Akzeptanzbereichs. Die graphische Auswertung (Abb. 4.16) zeigte eine hinreichend gute Abschätzung, wobei jedoch höhere  $T_{c>0,05\mu M}$ -Werte größere Abweichungen zeigten, was allerdings für alle reduzierten Probenentnahmeschemata galt. Durch Hinzufügen einer weiteren Blutprobe gegen Ende der Infusion (S8) konnte das Vorhersagevermögen der  $T_{c>0,05\mu M}$  nicht wesentlich verbessert werden (Tab. 4.16). Frühe Probenentnahmen (S2, S3, S7) bis drei Stunden nach Infusionsbeginn konnten die  $T_{c>0,05\mu M}$  nicht ausreichend gut abschätzen (Tab. 4.16). Am besten war das

Vorhersagevermögen der  $T_{c>0,05\mu\text{M}}$  mit Schema S9, das drei Blutproben verwendete (Tab. 4.16, Abb. 4.16). Hinsichtlich der Durchführbarkeit eines TDM im klinischen Alltag und der Akzeptanz bei den Patienten ist dieses Schema allerdings den Schemata mit einer einzigen Blutprobe unterlegen. Als Kompromiss zwischen Praktikabilität und Vorhersagevermögen der  $T_{c>0,05\mu\text{M}}$  wurde daher eine einzige Probenentnahme 18 bis 30 h nach Infusionsbeginn, beschrieben durch die Schemata S4-S6, als optimal für ein TDM bewertet.

### 4.3.3 Modellierung der Paclitaxel-induzierten Neurotoxizität

In der untersuchten Studienpopulation betrug der Anteil der Patienten mit Chemotherapie-induzierter peripherer Neuropathie (CIPN) Grad 1 17,6 %, der Anteil mit Grad 2 CIPN 3,6 %. Der Großteil der Patienten (78,8 %) zeigte keine Symptome einer peripheren Neuropathie. An Grad 3- und 4-CIPN litt keiner der Patienten. Der Median der Paclitaxel- $T_{c>0,05\mu\text{M}}$  lag in der Gesamtpopulation (n=193) bei 6,5 h für Patienten mit Grad 0 CIPN, bei 11,1 h bei Patienten mit Grad 1-CIPN und bei 11,2 h bei Patienten mit Grad 2-CIPN (Abb. 4.17 A). Für die Subgruppe der Patienten (n=150) mit einer Infusionsdauer von 1-1,5 h war der Anstieg der  $T_{c>0,05\mu\text{M}}$  mit steigendem CIPN-Grad deutlicher ausgeprägt (Abb. 4.17 B).

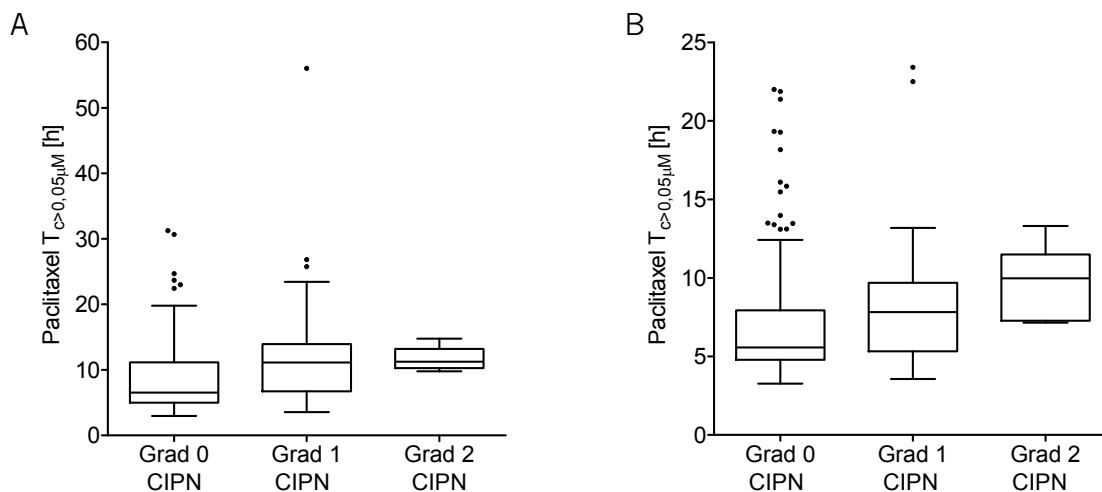


Abb. 4.17: Box-Whisker-Plots der Paclitaxel- $T_{c>0,05\mu\text{M}}$  getrennt nach Neuropathie (CIPN)-Graden für (A) die gesamte Studienpopulation und (B) für die Patienten mit einer Infusionszeit von 1-1,5 h. Der Median wird durch die horizontale Linie dargestellt.

CIPN: Chemotherapie-induzierte periphere Neuropathie eingeteilt nach den CTCAE-Graden;  
 $T_{c>0,05\mu\text{M}}$ : Zeit über einer Paclitaxelkonzentration von  $0,05\mu\text{M}$

Die logistische Regression unter Verwendung eines ordinalen Logit-Modells ergab für die mit dem pharmakokinetischen Modell abgeschätzten Expositionsparameter  $T_{c>0,05\mu M}$  (OR 1,13; 95 %-KI: 1,05-1,22),  $C_{max}$  (OR=1,49, 95 %-KI: 1,21-1,86), AUC (OR=1,28, 95 %-KI: 1,13-1,44) und der kumulativen Dosis (OR=1,003, 95 %-KI: 1,002-1,004) einen signifikanten Einfluss auf die Chemotherapie-induzierten peripheren Neuropathie (CIPN) in der Studienpopulation. Die Paclitaxel- $T_{c>0,05\mu M}$  blieb dabei ein signifikanter und unabhängiger Risikofaktor für CIPN im multivariaten Modell zusammen mit  $C_{max}$ , AUC und der kumulativen Dosis. Der Einfluss der Paclitaxel- $T_{c>0,05\mu M}$  war sowohl auf CIPN Grad 1 im Vergleich zu Grad 0 (OR=2,42, 95 %-KI: 1,63-3,21) als auch auf CIPN Grad 2 im Vergleich zu Grad 0 (OR=4,46, 95 %-KI: 3,38-5,53) signifikant. Der Zusammenhang zwischen der  $T_{c>0,05\mu M}$  und der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Neuropathie Grad 1 bzw. 2, resultierend aus der Simulation der Daten der Studienpopulation mit dem Logit-Modell, ist in Abb. 4.18 dargestellt. Für die Grad 1-CIPN konnte dabei ein Zusammenhang in Form einer  $E_{max}$ -ähnlichen Kurve beschrieben werden (Abb. 4.18).

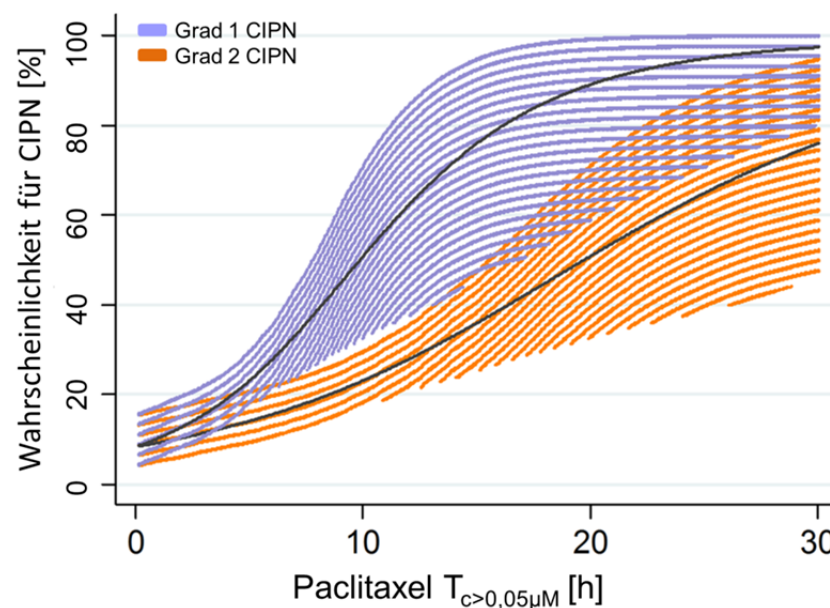


Abb. 4.18: Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Grad 1 (violett) und Grad 2 (orange) Neuropathie (CIPN) in Abhängigkeit von der Paclitaxel- $T_{c>0,05\mu M}$  in der untersuchten Studienpopulation. Die schwarze Linie stellt den Mittelwert, die schraffierten Flächen die entsprechenden 95 %-Konfidenzintervalle der 1000 Simulationen dar.

CIPN: Chemotherapie-induzierte periphere Neuropathie;  $T_{c>0,05\mu M}$ : Zeit über einer Paclitaxelkonzentration von  $0,05 \mu M$



#### 4.3.4 Entwicklung eines Dosialgorithmus bei wöchentlicher Paclitaxelgabe

Der empirisch entwickelte Dosialgorithmus für eine wöchentliche 1-stündige Paclitaxelinfusion, basierend auf der Verteilung der Paclitaxel- $T_{c>0,05\mu M}$  und dem untersuchten Zusammenhang zwischen Paclitaxel- $T_{c>0,05\mu M}$  und peripherer Neuropathie ist in Tab. 4.17 angegeben. Bei der Entwicklung des Dosialgorithmus wurden folgende Bedingungen berücksichtigt: (i) Der Zielbereich der Paclitaxel- $T_{c>0,05\mu M}$  (10 bis < 14 Stunden) wurde um die mediane Paclitaxel- $T_{c>0,05\mu M}$  von 12,4 Stunden gelegt, die sich bei den Simulationen mit dem umfangreichen Probenentnahmeschema S1 (siehe Kap. 4.3.2, Tab. 4.16) bei einer Paclitaxeldosis von 80 mg/m<sup>2</sup> für eine 1-stündige Paclitaxelinfusion ergab. (ii) Die Spannbreite des  $T_{c>0,05\mu M}$ -Zielbereichs sollte mindestens die unerklärbare Restvariabilität des pharmakokinetischen (PK) Modells nach oben und unten berücksichtigen, wobei diese bei ungefähr zwei Stunden lag. (iii) Die kleinste Stufe der Dosisanpassung sollte in einem ähnlichen Bereich wie die Restvariabilität liegen, die in dem in dieser Arbeit entwickelten PK-Modell und früheren Publikationen für Paclitaxel zwischen 15 und 20 % lag [71, 77, 110]. Bezüglich des letztgenannten Punktes wurde als kleinste Stufe der Dosisanpassung  $\pm 15 \%$  gewählt, die auf der Erfahrung mit dem 3-wöchentlichen Paclitaxeldosialgorithmus basierte [77].

Tab. 4.17: Dosialgorithmus für Zyklus 2 und Folgezyklen einer wöchentlichen 1-stündigen Paclitaxelinfusion.

$T_{c>0,05\mu M}$ [h]	Dosisanpassung
$\geq 18$	Reduktion um 25 %
14 bis < 18	Reduktion um 15 %
10 bis < 14	Unverändert
6 bis < 10	Erhöhung um 15 %
< 6	Erhöhung um 25 %

$T_{c>0,05\mu M}$ : Zeit über einer Paclitaxelkonzentration von 0,05  $\mu M$

Mit der konventionellen Dosierung nach Körperoberfläche bei einer Paclitaxeldosis von 80 mg/m<sup>2</sup> waren im ersten Zyklus 28 % der 1000 simulierten Patienten im  $T_{c>0,05\mu M}$ -Zielbereich. Unter Verwendung des entwickelten Dosialgorithmus (Tab. 4.17) waren 70 % der Patienten nach dem zweiten Zyklus im  $T_{c>0,05\mu M}$ -Zielbereich und 97 % nach

dem vierten Zyklus (Abb. 4.19). Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Neuropathie Grad 2 konnte von 9,6 % mit der konventionellen Dosierung nach Körperoberfläche, mit Hilfe des Dosialgorithmus ab dem dritten Zyklus auf 4,4 % reduziert werden. Sowohl für die Paclitaxel- $T_{c>0,05\mu M}$  als auch für die Grad 2-Neuropathie wurde durch Verwendung des Dosialgorithmus eine deutliche Reduktion der Streuung dieser beiden Parameter beobachtet (Abb. 4.19).

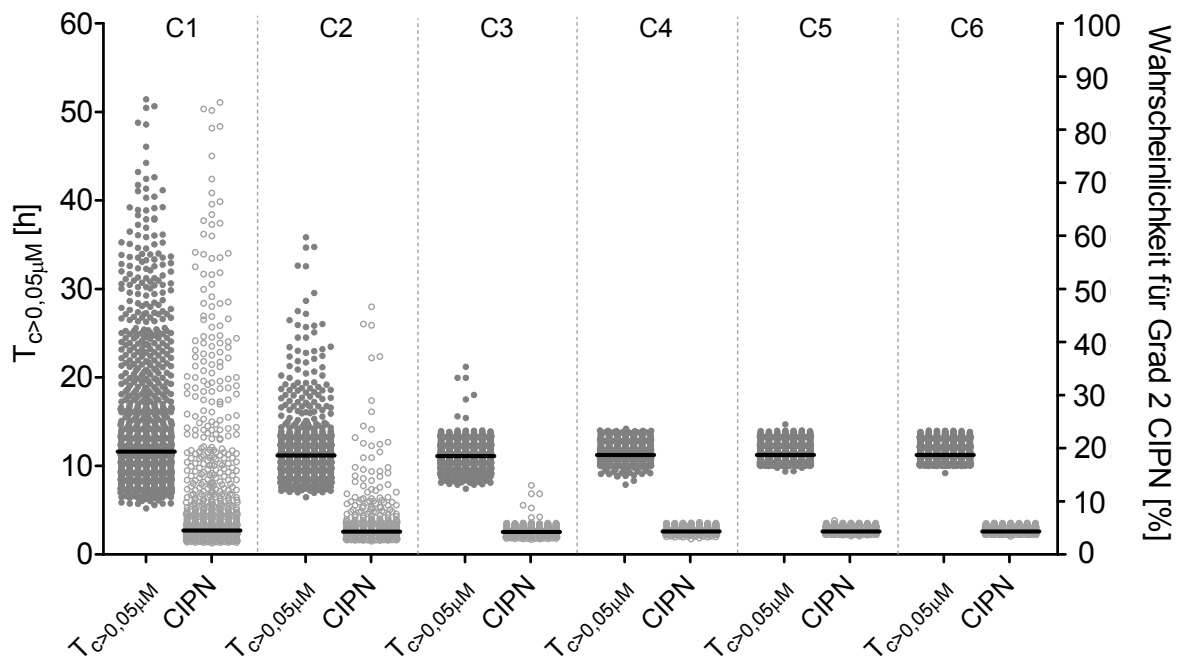


Abb. 4.19: Simulierte Paclitaxel- $T_{c>0,05\mu M}$  (•) und Wahrscheinlichkeiten für das Auftreten von Grad 2-Neuropathie (○) (CIPN) über 6 Zyklen (C1-C6) der wöchentlichen Paclitaxelchemotherapie basierend auf dem entwickelten Dosialgorithmus (Tab. 4.17). Die horizontale Linie (—) gibt den Median der Daten an.

CIPN: Chemotherapie-induzierte periphere Neuropathie  $T_{c>0,05\mu M}$ : Zeit über einer Paclitaxelkonzentration von  $0,05\mu M$

Während der Dosisanpassung blieb der Median der Paclitaxeldosis in den nachfolgenden Zyklen unverändert bei  $80\text{ mg/m}^2$ . Die interindividuelle Variabilität der Paclitaxeldosis erhöhte sich jedoch von Zyklus 1 bis 6 (Abb. 4.20 A). Die Paclitaxeldosis des sechsten Zyklus reichte von  $38$  bis  $175\text{ mg/m}^2$  (Abb. 4.20 B), wobei 36 % aller simulierten Patienten eine Dosis über und 36 % der Patienten eine Dosis unter  $80\text{ mg/m}^2$  bekamen.

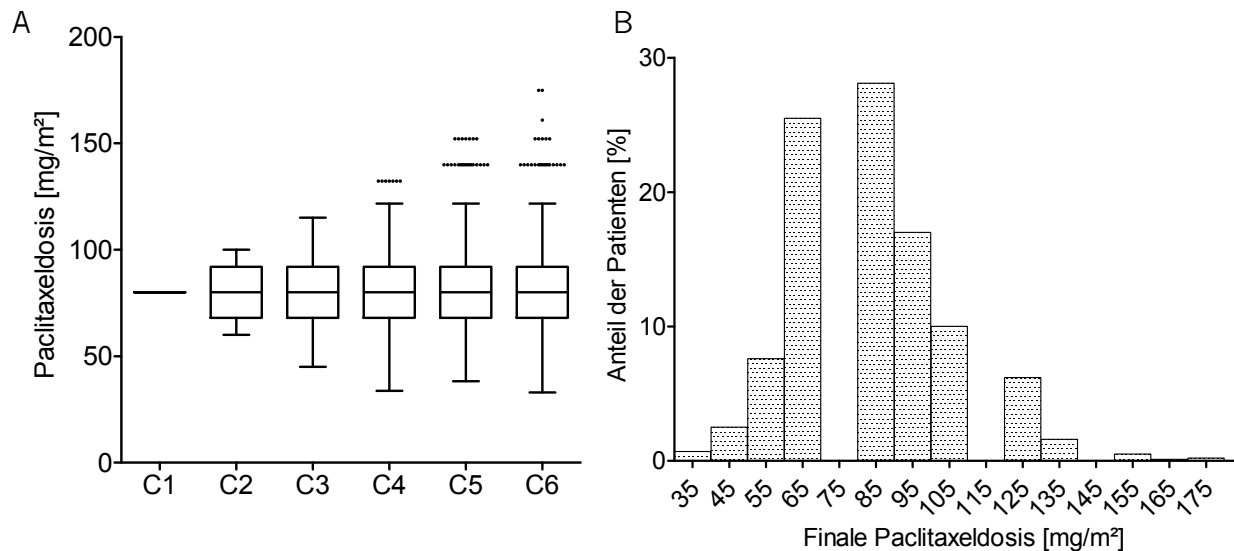


Abb. 4.20: (A) Box-Whisker-Plot der Paclitaxeldosis über die sechs simulierten Zyklen (C1-C6) und (B) Verteilung der finalen Paclitaxeldosis des sechsten simulierten Zyklus von 1000 Patienten, bei Anwendung des entwickelten Dosialgorithmus.

#### 4.4 Excel®-Dosierungsrechner

Um eine pharmakokinetisch gesteuerte Dosisanpassung von Docetaxel und einer 3-wöchentlichen Paclitaxelgabe im klinischen Alltag zu ermöglichen, wurden benutzerfreundliche Dosierungsrechner entwickelt. Ziel war es, die jeweiligen populationspharmakokinetischen Modelle adäquat in Excel® zu implementieren, wobei das Vorhersagevermögen hinsichtlich der pharmakokinetischen Zielgrößen zur Dosisanpassung mit den in NONMEM® generierten Werten vergleichbar sein sollte.

##### 4.4.1 Implementierung der pharmakokinetischen Modelle in Excel®

Die Struktur der Excel®-Dosierungsrechner kann in drei Teile gegliedert werden, wie in Abb. 4.21 dargestellt: (i) die Eingabemaske der Patientendaten als graphische Benutzeroberfläche sowie (ii) das Datenblatt für die Abschätzung der individuellen pharmakokinetischen (PK) Parameter und (iii) die Berechnung der Zielparameter. Um die Dosierungsrechner einfach und übersichtlich in der Anwendung zu gestalten, ist für den Benutzer ausschließlich das Datenblatt mit der Eingabemaske der Patientendaten sichtbar, wobei nur für das PK-Modell notwendige Daten abgefragt werden. Alle Berechnungen laufen im Hintergrund. In Abb. 4.22 ist die Benutzeroberfläche des Paclitaxel- und Docetaxel-Dosierungsrechners abgebildet. Nach Eingabe der Patientendaten wird vom Anwender der „Start Calculation“-Button

gedrückt, um die individuellen PK-Parameter mittels Excel® Solver zu bestimmen. Wenn das Minimum der gewichteten Summe der Abweichungsquadrate ( $WLS_{\text{Bayes}}$ ) gefunden wurde, wird der individuelle Zielparameter basierend auf den individuell abgeschätzten PK-Parametern berechnet und anschließend automatisch in der blau hinterlegten Zelle auf der rechten Seite der Benutzeroberfläche angezeigt (Abb. 4.22). Die Dosis des Folgezyklus kann nachfolgend mit Hilfe des publizierten Dosisalgorithmus für Paclitaxel (Abb. 3.1) [77] bzw. mit Gl. 3.31 für Docetaxel bestimmt werden.

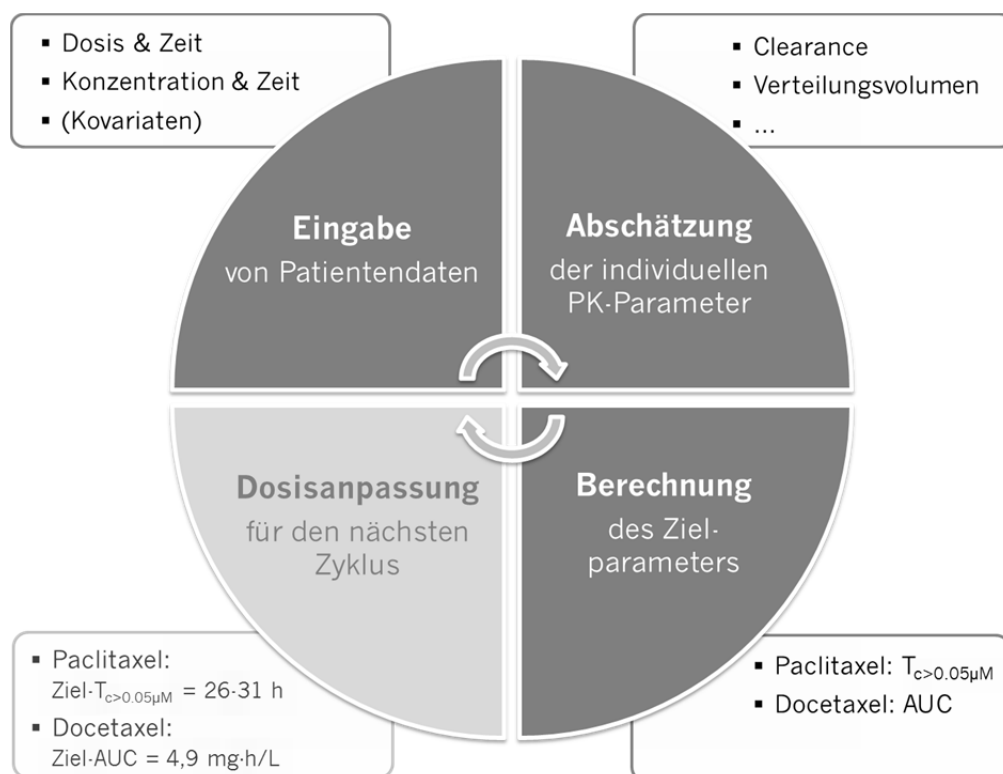


Abb. 4.21: Generelle Struktur der Excel®-Dosierungsrechner: Nach der Eingabe der Patientendaten, wie z.B. der Dosis und Arzneistoffkonzentration, werden mit Hilfe der implementierten pharmakokinetischen (PK) Modelle die individuellen PK-Parameter abgeschätzt, auf deren Basis anschließend der individuelle Zielparameter für die Dosisanpassung berechnet wird.

Nach unplausiblen Dateneinträgen wird eine Fehlermeldung angezeigt, um falsche Ergebnisse zu vermeiden. In Tab. 4.18 sind die als plausibel geltenden Dateneingaben für beide Dosierungsrechner ausgegeben. Die Dosierungsrechner wurden mit Excel® 2007 entwickelt und validiert, sind jedoch auch kompatibel mit den Excel®-Versionen 2003 und 2010.

Tab. 4.18: Dateneingaben des Paclitaxel- und Docetaxel-Dosierungsrechners, die als plausibel definiert wurden und keine Fehlermeldung erzeugen

Paclitaxel	Erlaubte Dateneingabe
Geburtsdatum	< aktuelles Datum
Größe [cm]	100-220
Gewicht [kg]	> 30
Bilirubin [ $\mu\text{M}$ ]	0-100
Datum der Infusion	$\leq$ aktuelles Datum
Datum der Probenentnahme	$\geq$ Datum der Infusion
Paclitaxelkonzentration [ $\mu\text{M}$ ]	0-100
Docetaxel	Erlaubte Dateneingabe
Docetaxel-Dosis [mg]	1-500
Infusionsende	Infusionsbeginn < Infusionsende < 24 Uhr
Probenentnahme 1	Infusionsbeginn < Probenentnahme 1 < Infusionsende
Probenentnahme 2	Infusionsende < Probenentnahme 2 < 24 Uhr
Docetaxelkonzentration zur Probenentnahme 1	> Docetaxelkonzentration von Probenentnahme 2
Docetaxelkonzentration zur Probenentnahme 2	< Docetaxelkonzentration von Probenentnahme 1

### 3-wöchentliche Paclitaxelgabe

Auf der linken Seite der Benutzeroberfläche werden die Kovariatendaten Alter, Geschlecht, Körperoberfläche (KOF) und Bilirubinkonzentration als patientenspezifische Daten eingegeben (Abb. 4.22 A). Das Alter wird automatisch durch die Eingabe des Geburtsdatums berechnet, die Körperoberfläche durch die Eingabe von Größe und Gewicht mit Hilfe der Gleichung von DuBois und DuBois (Gl. 4.4) [11]:

$$KOF [m^2] = \text{Gewicht}^{0,425} [kg] \cdot \text{Größe}^{0,725} [cm] \cdot 0,007184$$

Gl. 4.4

In der Mitte der Eingabemaske werden die Paclitaxel-spezifischen Daten erfasst (Abb. 4.22 A): die absolute Dosis, Beginn und Ende der Infusion mit Datum, wobei aus diesen Daten die tatsächliche Infusionszeit berechnet wird, und die Uhrzeit der Probenentnahme mit Datum, um die genaue Zeit zwischen Beginn der Infusion und Probenentnahme zu ermitteln. Die Angabe des Datums ist notwendig, da die Verabreichung der Infusion und die Probenentnahme nicht am gleichen Tag erfolgen. Da die Bilirubin- und Paclitaxelkonzentration mit der Einheit  $\mu\text{M}$  in das pharmakokinetische Modell einfließen, jedoch häufig in der Einheit  $\text{mg/dL}$  bzw.  $\text{ng/mL}$  bestimmt werden, kann der Benutzer zwischen diesen Einheiten wählen. Die Bilirubin- und Paclitaxelkonzentration werden automatisch in die Einheit  $\mu\text{M}$  umgerechnet. Der zum Lösen der Differentialgleichungen verwendete Alglib-Code ist im Anhang (Appendix 4) aufgeführt.

#### *Docetaxel*

Da für Docetaxel keine Kovariaten in das Modell aufgenommen wurden, konnte auf die patientenspezifische Spalte der Benutzeroberfläche verzichtet werden. Ausschließlich die Docetaxel-spezifischen Daten sind als Eingabe notwendig (Abb. 4.22 B). Neben der absoluten Dosis werden Beginn und Ende der Infusion abgefragt, sowie die zwei genauen Probenentnahmezeitpunkte eine und zwei Stunden nach Infusionsbeginn (siehe Kap. 3.6.3). Da die Verabreichung der Infusion und die Probenentnahme bei Docetaxel am gleichen Tag erfolgt, ist die Angabe eines Datums nicht erforderlich, um die Zeit zwischen Beginn der Infusion und den Probenentnahmen zu ermitteln.

**PACLITAXEL:** Pharmacokinetically Guided Dosing

A

Calculation of Exposure Time (Time above paclitaxel threshold concentration of 0.05  $\mu\text{M}$ ;  $T_{c>0.05\mu\text{M}}$ )

Patient		Paclitaxel		$T_{c>0.05\mu\text{M}}$ Calculation	
Demographics		Paclitaxel Dose		$T_{c>0.05\mu\text{M}}$ [h]	
Patient ID	LM	Absolute Dose [mg]	320		
Date of Birth	01.05.1943	Paclitaxel Infusion			
Age	70	Date	08.08.2013		
Gender	<input type="radio"/> Female <input checked="" type="radio"/> Male	Start of Infusion [hh:mm]	10:50		
Height [cm]	184	End of Infusion [hh:mm]	13:50		
Weight [kg]	86	24h Paclitaxel Sampling			
Body Surface Area [ $\text{m}^2$ ]	2.09	Date	09.08.2013		
Bilirubin		Sampling Time [hh:mm]	9:00		
Bilirubin Concentration	5.00 $\mu\text{M}$	Time from start of infusion to sampling [h]	22.17		
Bilirubin Conc. [ $\mu\text{M}$ ]	5.00	Paclitaxel Concentration			
		Paclitaxel Conc.	44.10 ng/mL	Choose unit!	

**DOCETAXEL:** Pharmacokinetically Guided Dosing

B

Calculation of AUC

Docetaxel		AUC Calculation	
Patient ID	156	AUC [mg·h/L]	
Docetaxel Dose			
Absolute dose [mg]	136		
Docetaxel Infusion			
Start of Infusion [hh:mm]	15:00		
End of Infusion [hh:mm]	16:00		
Docetaxel Sampling			
Sample time 1 (5 min (+/- 5min) before the end of infusion) [hh:mm]	15:45		
Sample time 2 (1 hour (+/- 10 min) after the end of infusion) [hh:mm]	16:55		
Docetaxel Concentration			
At sample time 1 Docetaxel Conc. [ng/mL]	456		
At sample time 2 Docetaxel Conc. [ng/mL]	101		

Abb. 4.22: Benutzeroberfläche des (A) Paclitaxel- und (B) Docetaxel-Dosierungsrechners

#### 4.4.2 Vergleich des Vorhersagevermögens von NONMEM® und Excel®

##### 3-wöchentliche Paclitaxelgabe

Die mit dem Excel® Solver abgeschätzten  $T_{c>0,05\mu\text{M}}$ - und  $\text{Conc}_{18-30\text{h}}$ -Werte waren mit denen von NONMEM® vergleichbar. Der Median der  $T_{c>0,05\mu\text{M}}$  und der  $\text{Conc}_{18-30\text{h}}$  betrugen 18,45 h bzw. 0,0425  $\mu\text{M}$  mit NONMEM® und 17,96 h bzw. 0,0420  $\mu\text{M}$  mit Excel® (Tab. 4.19). Der zweiseitige Mann-Whitney-U-Test ( $\alpha=0,05$ ) ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Medianen der  $T_{c>0,05\mu\text{M}}$  ( $p=0,7922$ ) und der  $\text{Conc}_{18-30\text{h}}$  ( $p=0,8743$ ). Die Mediane mit entsprechenden 25 und 75 %-Perzentilen der  $T_{c>0,05\mu\text{M}}$  und der  $\text{Conc}_{18-30\text{h}}$  sind in Abb. 4.23 dargestellt.

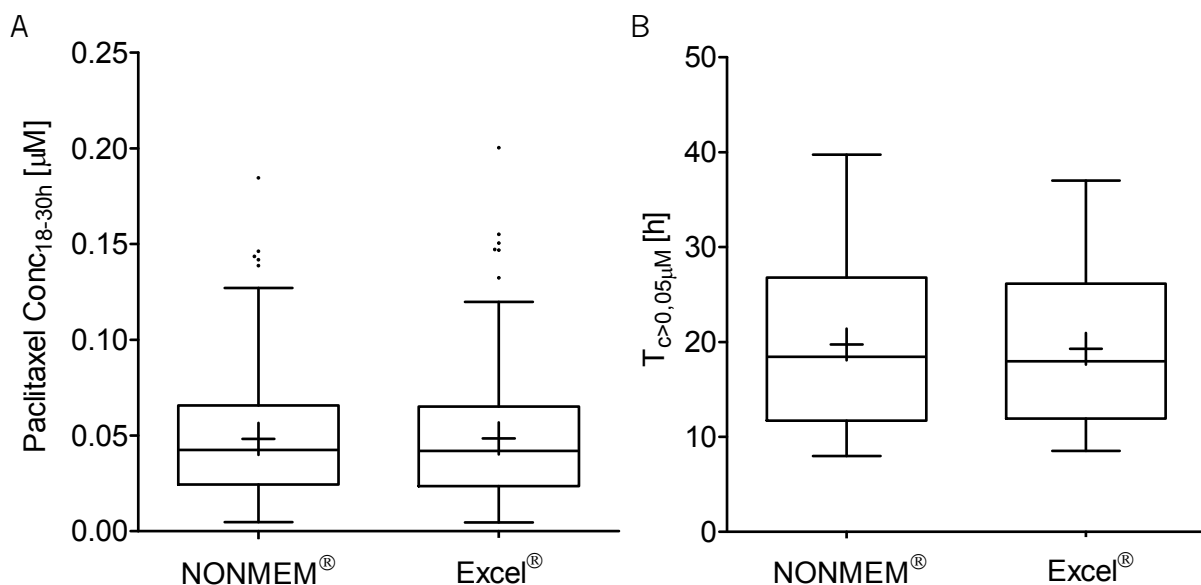


Abb. 4.23: Box-Whisker-Plots der abgeschätzten (A) Paclitaxel  $\text{Conc}_{18-30\text{h}}$  und (B) der  $T_{c>0,05\mu\text{M}}$  von NONMEM® und Excel®. Der Median wird durch die horizontale Linie, der Mittelwert als Kreuz in der Box dargestellt.

$\text{Conc}_{18-30\text{h}}$ : Paclitaxelkonzentration gemessen zwischen 18 und 30 h nach Infusionsbeginn;  $T_{c>0,05\mu\text{M}}$ : Zeit über einer Paclitaxelkonzentration von 0,05  $\mu\text{M}$

Die mit Excel® abgeschätzten individuellen  $T_{c>0,05\mu\text{M}}$ - und  $\text{Conc}_{18-30\text{h}}$ -Werte zeigten mit einem Spearman-Korrelationskoeffizienten ( $p<0,0001$ ) von 0,9938 bzw. 0,9994 eine gute Korrelation zu den mit NONMEM® abgeschätzten  $T_{c>0,05\mu\text{M}}$ - bzw.  $\text{Conc}_{18-30\text{h}}$ -Werten (Abb. 4.24).



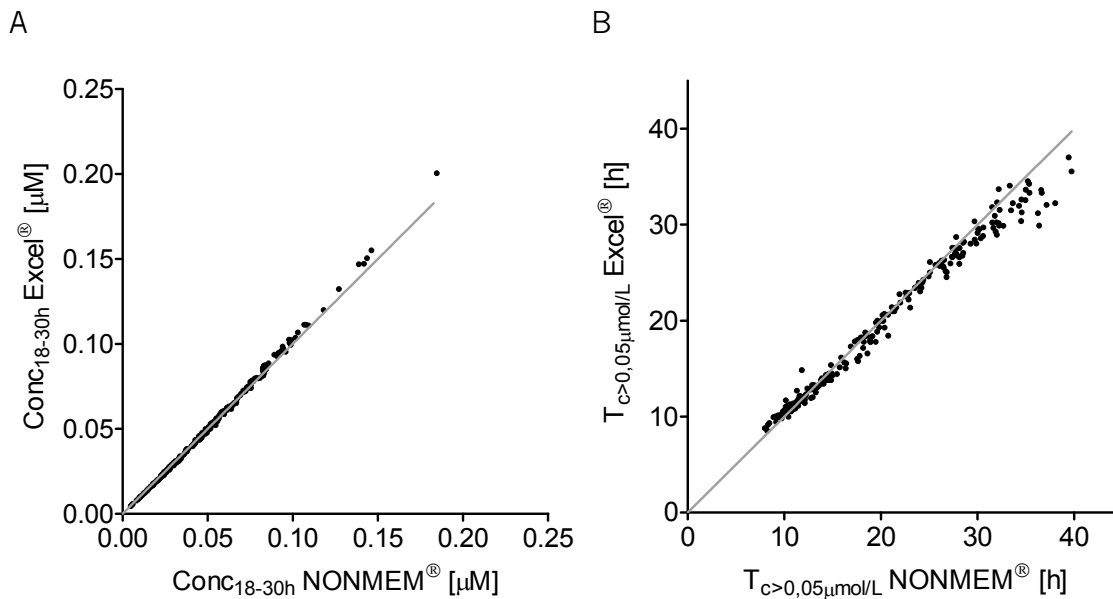


Abb. 4.24: Von Excel® und NONMEM® (A) abgeschätzte  $\text{Conc}_{18-30h}$  (•) und (B) abgeschätzte Paclitaxel- $T_{c>0,05\mu\text{M}}$  (•). Die graue Linie stellt die Winkelhalbierende dar.

$\text{Conc}_{18-30h}$ : Paclitaxelkonzentration gemessen zwischen 18 und 30 h nach Infusionsbeginn;  $T_{c>0,05\mu\text{M}}$ : Zeit über einer Paclitaxelkonzentration von  $0,05 \mu\text{M}$

Der Shapiro-Wilk-Test zur Prüfung auf Normalverteilung des Vorhersagefehlers ergab keine Normalverteilung der Daten, sodass der Median-PE und Median-RPE als Maß für den Bias und der Median-UPe und Median-RUPe als Maß für die Präzision ausgewählt wurden. Die mit NONMEM® abgeschätzte Paclitaxel- $T_{c>0,05\mu\text{M}}$  wies mit 0,07 % einen geringeren Bias auf im Vergleich zu 2,81 % mit Excel®. Die Präzision war ebenfalls mit NONMEM® (10,14 %) etwas besser verglichen mit Excel® (11,44 %). Hinsichtlich der Paclitaxel  $\text{Conc}_{18-30h}$  zeigte Excel® ein besseres Vorhersagevermögen mit einem Bias von 0,27 % und einer Präzision von 1,09 %, im Vergleich zu mit 1,08 % bzw. 3,51 % für die mit NONMEM® abgeschätzten  $\text{Conc}_{18-30h}$ . Eine Übersicht aller Ergebnisse des Vorhersagevermögens von NONMEM® und Excel® gibt Tab. 4.19.

Tab. 4.19: Vorhersagevermögen von NONMEM® und Excel® für Paclitaxel  $\text{Conc}_{18-30h}$  und  $T_{c>0,05\mu M}$ . Der Bias ist angegeben als Median der Vorhersagefehler (Median-PE) und relativen Vorhersagefehler (Median-RPE) und die Präzision als Median des Betrags der Vorhersagefehler (Median-UPE) und des Betrags der relativen Vorhersagefehler (Median-RUPE).

	NONMEM®		Excel®	
	$\text{Conc}_{18-30h}$	$T_{c>0,05\mu M}$	$\text{Conc}_{18-30h}$	$T_{c>0,05\mu M}$
Median	0,0425 $\mu M$	18,45 h	0,0420 $\mu M$	17,96 h
5 %-Perzentil	0,0125 $\mu M$	9,64 h	0,0120 $\mu M$	10,05 h
95 %-Perzentil	0,100 $\mu M$	34,97 h	0,103 $\mu M$	32,43 h
Median-PE	0,0003 $\mu M$	0,01 h	0,0001 $\mu M$	-0,06 h
Median-RPE	1,08 %	0,07 %	0,27 %	-2,81 %
Median-UPE	0,001 $\mu M$	1,79 h	0,0003 $\mu M$	1,79 h
Median-RUPE	3,51 %	10,14 %	1,09 %	11,44 %

$\text{Conc}_{18-30h}$ : Paclitaxelkonzentration gemessen zwischen 18 und 30 h nach Infusionsbeginn;  $T_{c>0,05\mu M}$ : Zeit über einer Paclitaxelkonzentration von 0,05  $\mu M$

Ein direkter, paarweiser Vergleich der  $T_{c>0,05\mu M}$ -Werte zwischen NONMEM® und Excel® ergab, dass 91 % aller Excel®-Berechnungen sich um nicht mehr als  $\pm 2$  Stunden von den NONMEM®-Berechnungen unterschieden, wobei der Median der Differenz bei -8 Minuten (Spanne: -6,47-3,03 h) und der Median der relativen Differenz bei -1,0 % (Spanne: -17,8-25,7 %) lag. Der Median der relativen Differenzen der  $T_{c>0,05\mu M}$  zwischen Excel® und NONMEM® für die unterschiedlichen  $T_{c>0,05\mu M}$ -Kategorien des Dosisalgorithmus (Abb. 3.1) ist in Tab. 4.20 dargestellt. Aufgrund der Abweichungen der  $T_{c>0,05\mu M}$ -Werte zwischen den beiden Programmen und abhängig vom jeweils zufällig zugewiesenen, individuellen Neutropenieggrad, unterschieden sich die Dosisempfehlungen - basierend auf dem Paclitaxeldosisalgorithmus (Abb. 3.1) - von NONMEM® und Excel® in 10,8 % aller  $T_{c>0,05\mu M}$ -Berechnungen, wobei in 8,4 % der Fälle eine höhere und in 2,4 % der Fälle eine niedrigere Dosis mit Excel® im Vergleich zu NONMEM® (Tab. 4.21) empfohlen wurde. Die Abweichung der Dosisempfehlung war dabei nie größer als eine Dosierungsstufe des Dosisalgorithmus (Tab. 4.21). Für die Berechnung der  $T_{c>0,05\mu M}$  wurden etwa 30 Sekunden mit NONMEM® und 2-5 Minuten mit Excel® benötigt, abhängig von der Rechenleistung des jeweiligen Systems.

Tab. 4.20: Median der relativen Differenzen der Paclitaxel- $T_{c>0,05\mu M}$  zwischen Excel® und NONMEM® für die unterschiedlichen  $T_{c>0,05\mu M}$ -Kategorien des Paclitaxeldosisalgorithmus.

$T_{c>0,05\mu M}$ -Kategorie [h]	Patientenanteil [%]	Median der relativen Differenzen [%]
< 10	6,8	7,0
10-20	48,4	0,0
20-26	16,0	-1,0
26-31	15,6	-3,0
31-41	13,2	-6,0
41-50	-	-
≥ 50	-	-

$T_{c>0,05\mu M}$ : Zeit über einer Paclitaxelkonzentration von 0,05  $\mu M$

Tab. 4.21: Vergleich der Dosisempfehlungen zwischen Excel® und NONMEM® für 250 simulierte Patienten. In der Tabelle ist die absolute Anzahl an Patienten angegeben. Die grau schraffierten Felder geben die Fälle an, in denen die Dosisempfehlung von NONMEM® und Excel® übereinstimmt.

		NONMEM®							
	Dosis- anpassung	-40 %	-30 %	-25 %	-20 %	Keine Änderung	+10 %	+20 %	+30 %
Excel®	-40 %	-	-	-	-	-	-	-	-
	-30 %	-	-	-	-	-	-	-	-
	-25 %	-	-	3	-	-	-	-	-
	-20 %	-	-	1	40	-	-	-	-
	Keine Änderung	-	-	-	10	56	1	-	-
	10 %	-	-	-	-	8	29	1	-
	20 %	-	-	-	-	-	1	89	4
	30 %	-	-	-	-	-	-	1	6

### Docetaxel

Die mit dem Docetaxel-Dosierungsrechner eine und zwei Stunden nach Beginn der Infusion abgeschätzten Konzentrationen ( $\text{Conc}_{1,2h}$ ) und berechneten AUC-Werte waren mit den entsprechenden Ergebnissen von NONMEM<sup>®</sup> vergleichbar. Der Median der  $\text{Conc}_{1,2h}$  und AUC lag bei 1,12 mg/L bzw. 3,35 mg·h/L mit NONMEM<sup>®</sup> und bei 0,80 mg/L bzw. 3,43 mg·h/L mit Excel<sup>®</sup>. Wie für Paclitaxel, ergab der zweiseitige Mann-Whitney-U-Test ( $\alpha=0,05$ ) auch für Docetaxel keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Medianen der  $\text{Conc}_{1,2h}$  ( $p=0,4122$ ) und AUC ( $p=0,2196$ ). Die Mediane mit entsprechenden 25 und 75 %-Perzentilen der  $\text{Conc}_{1,2h}$  und der AUC sind in Abb. 4.25 dargestellt.

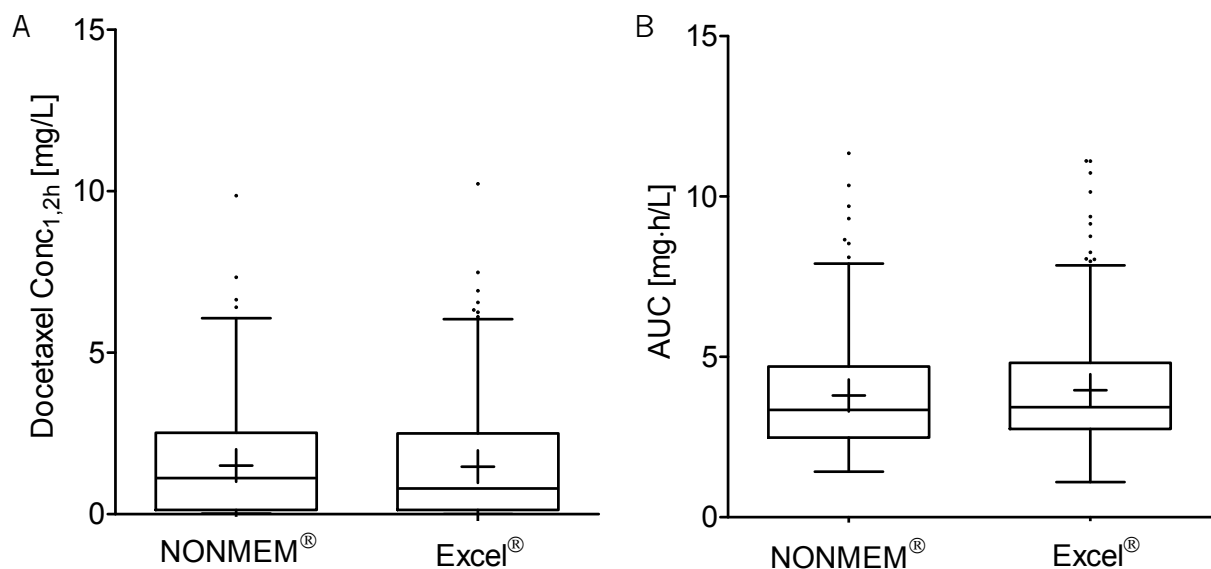


Abb. 4.25: Box-Whisker-Plots der abgeschätzten Docetaxel- (A)  $\text{Conc}_{1,2h}$  und (B) AUC von NONMEM<sup>®</sup> und Excel<sup>®</sup>. Der Median wird durch die horizontale Linie, der Mittelwert als Kreuz in der Box dargestellt.

AUC: Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve;  $\text{Conc}_{1,2h}$ : Docetaxelkonzentration gemessen 1 und 2 h nach Infusionsbeginn

Die mit Excel<sup>®</sup> abgeschätzten individuellen AUC- und  $\text{Conc}_{1,2h}$ -Werte wiesen zu den entsprechend mit NONMEM<sup>®</sup> abgeschätzten Werten eine gute Korrelation auf, mit einem Spearman-Korrelationskoeffizienten ( $p<0,0001$ ) von 0,980 bzw. 0,999 (Abb. 4.26).

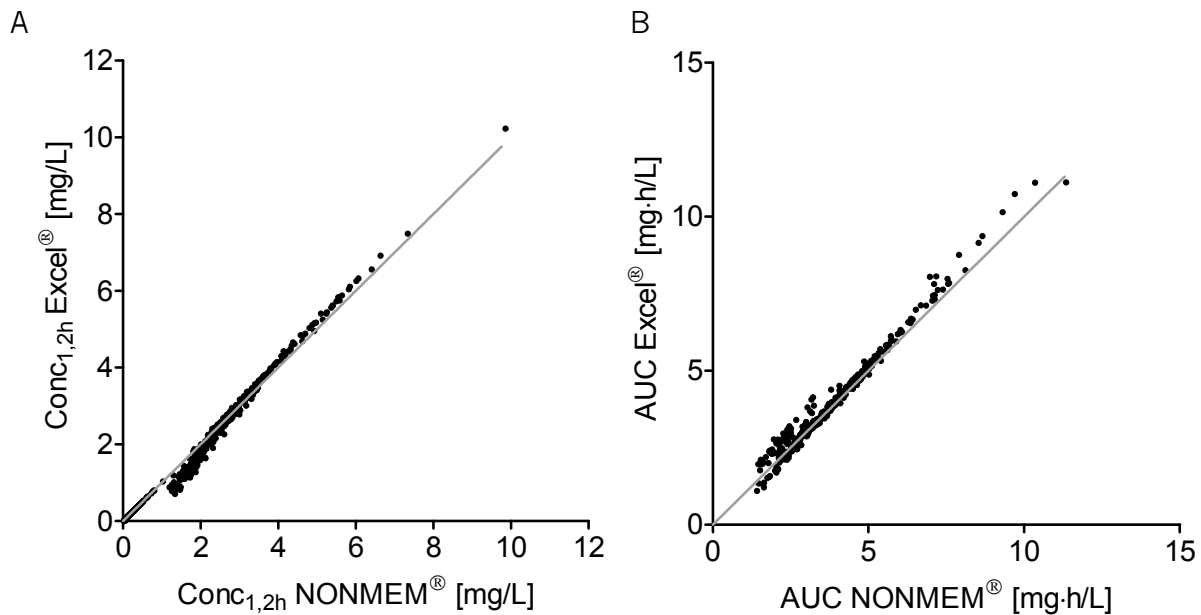


Abb. 4.26: Von Excel® und NONMEM® (A) abgeschätzte  $Conc_{1,2h}$  und (B) abgeschätzte Docetaxel-AUC. Die graue Linie stellt die Winkelhalbierende dar.

AUC: Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve;  $Conc_{1,2h}$ : Docetaxelkonzentration gemessen 1 und 2 h nach Infusionsbeginn

Da die Vorhersagefehler nach durchgeführtem Shapiro-Wilk-Test nicht normalverteilt waren, wurden wie für Paclitaxel der Median-PE und Median-RPE sowie der Median-UPE und Median-RUPE für die Bewertung des Vorhersagevermögens herangezogen. Hinsichtlich des Zielparameters AUC war der Bias von NONMEM® mit 0,88 % geringer als der von Excel® mit 3,35 %. Die Präzision der abgeschätzten Docetaxel-AUC-Werte war ebenfalls mit NONMEM® geringfügig besser (14,15 % NONMEM® vs. 14,69 % Excel®). Bezüglich der Abschätzung der Docetaxelkonzentration wies Excel® ein besseres Vorhersagevermögen auf, mit einem Bias von 0,07 % und einer Präzision von 0,45 % im Vergleich zu 0,74 % bzw. 4,11 % mit NONMEM® (Tab. 4.22). Die Dosis, um eine Ziel-AUC von 4,9 mg·h/L im Folgezyklus zu erreichen, musste beim Excel®-Dosierungsrechner häufiger reduziert werden im Vergleich zu NONMEM®. Der Median der relativen Differenz in der Dosisempfehlung von Excel® im Vergleich zu NONMEM® lag bei -2,86 %, wobei in 77 % aller Dosisempfehlungen der Unterschied nicht größer war als  $\pm 10$  % und nur bei 9,3 % größer als  $\pm 20$  % (Tab. 4.23). Die Berechnung der AUC war sowohl mit Excel® als auch mit NONMEM® innerhalb weniger Sekunden beendet.

Tab. 4.22: Vorhersagevermögen von NONMEM® und Excel® für Docetaxel-Conc<sub>1,2h</sub> und AUC. Der Bias ist angegeben als Median der Vorhersagefehler (Median-PE) und relativen Vorhersagefehler (Median-RPE) und die Präzision als Median des Betrags der Vorhersagefehler (Median-UPE) und des Betrags der relativen Vorhersagefehler (Median-RUPE).

	NONMEM®		Excel®	
	Conc <sub>1,2h</sub>	AUC	Conc <sub>1,2h</sub>	AUC
Median	1,12 mg/L	3,34 mg·h/L	0,80 mg/L	3,43 mg·h/L
5 %-Perzentil	0,05 mg/L	1,81 mg·h/L	0,03 mg/L	1,88 mg·h/L
95 %-Perzentil	4,38 mg/L	7,13 mg·h/L	4,62 mg/L	7,63 mg·h/L
Median-PE	0,0025 mg/L	0,02 mg·h/L	0,0001 mg/L	0,14 mg·h/L
Median-RPE	0,74 %	0,88 %	0,07 %	3,35 %
Median-UPE	0,0200 mg/L	0,45 mg·h/L	0,0049 mg/L	0,49 mg·h/L
Median-RUPE	4,11 %	14,15 %	0,45 %	14,69 %

AUC: Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve; Conc<sub>1,2h</sub>: Docetaxelkonzentration gemessen 1 und 2 h nach Infusionsbeginn

Tab. 4.23: Relativer Unterschied in der Docetaxel-Dosisempfehlung von Excel® im Vergleich zu NONMEM® mit den entsprechenden Anteilen der 300 untersuchten Patienten

Relativer Unterschied in der Dosisempfehlung [%]	Anteil der Patienten [%]
≤ ± 5 %	65,0
± 5 % ≤ ± 10 %	11,7
± 10 % ≤ ± 20 %	14,0
± 20 % ≤ ± 30 %	9
> ± 30 %	0,3

## 5. Diskussion

### 5.1 Dosisindividualisierung von Fluorouracil

Die vorhandenen 5-FU-Konzentrationen aus den verschiedenen klinischen Untersuchungen konnten mit dem entwickelten pharmakokinetischen (PK) Modell gut beschrieben werden. Ein Teil der Daten (Studienzentren Köln 1 (n=24) und St. Gallen (n=31)) wurde bereits mit NONMEM® in früheren Arbeiten pharmakokinetisch ausgewertet [104, 105], wobei ausschließlich PK-Daten einer 46 h- bzw. 120 h-Infusion analysiert wurden. In der vorliegenden Arbeit wurden weitere 93 Patienten in die pharmakokinetische Modellierung eingeschlossen, die neben den 5-FU-Infusionszeiten von 46 und 120 Stunden auch die häufig verwendeten 24 h- [141–143] und 96 h-Regime [144–146] abdeckten. Vergleichbar mit anderen Publikationen [29, 128–131] war ein 1-Kompartiment-Modell mit linearer Elimination ausreichend, um die Daten zu beschreiben. Für 5-FU wurden auch 1-Kompartiment-Modelle mit sättigbarer Elimination [147, 148] und 2-Kompartiment-Modelle mit linearer [105, 149] bzw. sättigbarer Elimination [5] beschrieben. Die Verwendung dieser Modelle für die uns vorliegenden Daten verbesserte allerdings nicht deren Anpassungsgüte. Die vom Modell abgeschätzten Werte für Verteilungsvolumen (46 L) und Clearance (233 L/h) sind vergleichbar mit entsprechenden Werten aus Publikationen über 5-FU-Dauerinfusionen (Tab. 5.1) [104, 105, 131, 150–153]. Bei der Modellierung von Konzentrationen nach 5-FU-Bolusgaben bzw. -Kurzinfusionen wurden geringere Werte für die Clearance erhalten (72,4 L/h [128], 84,7 L/h (für 70 kg) [29], 83,9 L/h [147]). Dies lässt sich durch die dosisabhängige Pharmakokinetik von 5-FU erklären, wobei niedrigere Clearancewerte bei höheren Dosen und kürzeren Infusionszeiten auftreten [154, 155]. Entsprechend veröffentlichter PK-Modelle für 5-FU [29, 105, 128, 149] konnte auch in unserem Modell eine interindividuelle Variabilität (IIV) für die Clearance (45 %) und das Verteilungsvolumen (55 %) präzise abgeschätzt werden. Die publizierten Werte der IIV für Clearance und Verteilungsvolumen reichten dabei von 22-77 % bzw. 11-87 % [29, 105, 128, 149], wobei die in dieser Arbeit abgeschätzten IIV jeweils in der Mitte der angegebenen Bereiche lagen. Der  $\eta$ -Shrinkage Effekt des Verteilungsvolumens lag mit 40 % leicht über dem Grenzwert von 30 %. Die IIV des Verteilungsvolumens wurde jedoch im Modell beibehalten, da sich die OFV hochsignifikant ( $p < 0,001$ ) verbesserte. Für die Nutzung des Modells zur pharmakokinetischen Dosisanpassung von 5-FU hat der erhöhte Shrinkage-Wert nur eine geringe Auswirkung, da nicht das

Verteilungsvolumen, sondern die abgeschätzte Clearance in die Berechnung der AUC einfließt.

*Tab. 5.1: Ausgewählte, publizierte PK-Modelle mit entsprechenden mittleren Werten für Clearance (CL) und Verteilungsvolumen (V) von 5-FU.*

Autoren	Dosis [mg/m <sup>2</sup> ]	Infusionsdauer [h]	CL [L/h]	V [L]
Etienne et al. [131]	5000	120	235	n.a.
Müller et al. [105]	2200	46	158	54,9
Ploylearmsaeng [104]	3250-5000	120	238	30,4
Ychou et al. [150]	2000 (1200 Infusion + 2x400 Bolus)	22 h + 2 Bolusgaben an Tag 1+2	219,8 (berechnet aus AUC und Dosis)	n.a.
Grem et al. [152]	1150-3041	72	229-307 (für KOF=1,7 m <sup>2</sup> )	n.a.
Fleming et al. [151]	5000	120	257 (für KOF=1,7 m <sup>2</sup> )	n.a.
Ehrlichmann et al. [153]	1250-2250	120	183-246	n.a.

*KOF: Körperoberfläche; n.a.: nicht verfügbar*

In den publizierten Populations-PK-Modellen wurden sowohl additive [128] als auch proportionale Fehlermodelle zur Beschreibung der Restvariabilität [104, 105, 131, 147, 149] benutzt. Mit einem kombinierten Fehlermodell, wie auch von Climente-Marti et al. sowie Batey et al. verwendet [29, 130], wurde jedoch in unserem Fall die Restvariabilität am besten beschrieben. Um die sich aus unterschiedlichen Studienpopulationen, Therapieregimen, Studienzentren und analytischen Methoden ergebende Variabilität zu berücksichtigen, wurde zusätzlich eine interindividuelle Variabilität (IIV) im Fehlermodell der Restvariabilität integriert. Dieses Vorgehen wurde in den genannten pharmakokinetischen Modellen von 5-FU nicht verwendet, da die analysierten Daten aus homogenen Studienkollektiven stammten. Neben der Benutzung einer IIV im Fehlermodell der Restvariabilität, besteht die Möglichkeit, für jedes Studienzentrum, Therapieregime oder jede analytische Bestimmungsmethode ein separates Restfehlermodell anzunehmen [87]. Dieses Vorgehen wurde für diese



Arbeit jedoch abgelehnt, da die Anwendbarkeit des Modells folglich ausschließlich auf die beschriebenen Therapieregime, Studienzentren oder analytischen Bestimmungsmethoden beschränkt wäre. Das Ziel der Arbeit war jedoch, mit Hilfe des entwickelten PK-Modells eine breit einsetzbare pharmakokinetische Dosisanpassung von 5-FU zu ermöglichen, sodass das Modell möglichst auf viele Patienten unter 5-FU-Therapie übertragbar ist. Da Daten aus mehreren 5-FU-Therapiezyklen vorhanden waren, konnte ebenfalls eine Interoccasion-Variabilität (IOV) für die Clearance vom Modell abgeschätzt werden. Mit 19 % lag die abgeschätzte IOV im Bereich anderer publizierter Werte für die 5-FU-Clearance (< 20 % [129], 14 % [147], 13 % [130], 11 % [148]). Aus den untersuchten Kovariaten Alter, Geschlecht, Körperoberfläche und Infusionszeit blieb lediglich die Körperoberfläche als signifikante Kovariate auf der 5-FU-Clearance erhalten. In der Arbeit von Ploylearmsaeng et al. [104] und Port et al. [156] wurde dieser Zusammenhang mit NONMEM® bzw. multivariater linearer Regression ebenfalls detektiert. Im Vorwärtseinschlussverfahren war neben der Körperoberfläche das Geschlecht eine signifikante Kovariate der Clearance. Dieser Zusammenhang wurde auch in den populationspharmakokinetischen Modellen von Müller et al. [105] und Bressolle et al. [129] sowie in einer Untersuchung von Milano et al. [157] gefunden. Obwohl die Körperoberfläche als signifikante Kovariate auf der Clearance detektiert wurde, ist allerdings deren Einfluss auf die interindividuelle Variabilität und damit deren klinische Relevanz gering. Durch die in das Modell einfließende gemessene 5-FU-Konzentration ist ein direkter Zusammenhang zur 5-FU-Clearance gegeben. Auch andere Einflussfaktoren auf die Clearance, wie z.B. Enzymaktivität oder Begleitmedikation, können durch entsprechend erhöhte bzw. erniedrigte Konzentrationen berücksichtigt werden. Mit Hilfe der ermittelten Kovariate Körperoberfläche kann somit die Clearance des PK-Modells präziser abgeschätzt werden, was somit auch eine präzisere pharmakokinetische Dosisanpassung ermöglicht.

Um eine TDM-gesteuerte pharmakokinetische Dosisanpassung für 5-FU mit Hilfe des entwickelten pharmakokinetischen Modells im klinischen Alltag durchführen zu können, sollte die Anzahl der entnommenen Blutproben zur Bestimmung der AUC so gering wie möglich gehalten werden [8]. Der Untersuchung der optimalen Probenentnahmezeitpunkte für ein TDM lag die Situation des klinischen Alltags zugrunde, in dem es sich um ambulante Patienten handelt, die 5-FU als Dauerinfusion mittels Infusionspumpe verabreicht bekommen. Da ambulant behandelte Patienten in der Regel nur für das Anschließen und die Abnahme der Infusion in der Klinik bzw.

Praxis sind, wurden die zu untersuchenden Probenentnahmezeiten dementsprechend um den Beginn und das Ende der Infusion gelegt, um die Belastung der Patienten so gering wie möglich zu halten. Aus diesem Grund und um die Praktikabilität für das Klinikpersonal zu erhöhen, wurden ausschließlich Probenentnahmeschemata mit maximal drei Blutentnahmen untersucht. Aufgrund der hohen interindividuellen Variabilität der pharmakokinetischen Parameter [27, 30, 158], dem engen therapeutischen Bereich [30, 159] und dem beschriebenen Zusammenhang zwischen Arzneistoffexposition und Wirksamkeit bzw. Toxizität [17, 31, 38, 40, 150] ist ein TDM für 5-FU grundsätzlich zu empfehlen. Da die ermittelte interindividuelle Variabilität (IIV) größer war als die abgeschätzte Interoccasion-Variabilität (IOV), war auch die Voraussetzung, dass die intraindividuelle Variabilität niedriger als die IIV sein soll, für die Durchführung eines TDM erfüllt [160]. Mit einem maximalen Bias von -6,5 % waren alle untersuchten reduzierten Probenentnahmeschemata in der Abschätzung der AUC nur wenig fehlerbehaftet. Jedoch wurde die 5-FU-AUC mit allen reduzierten Probenentnahmeschemata im Mittel leicht unterschätzt, wie auch in anderen Untersuchungen zur Optimierung der Probenentnahmezeitpunkte für ein 5-FU-TDM beschrieben [161, 162]. Die Streuung der Vorhersagefehler war dennoch um deren Mittelwerte gleichmäßig verteilt. Mit steigender Probenzahl sank zwar nicht der mittlere relative Vorhersagefehler (PE) in allen Fällen, allerdings reduzierte sich die Streuung des relativen PE. Die zum Teil hohe Streuung des relativen PE ( $> \pm 50\%$ ) lässt sich durch die verwendete Simulationsmethode erklären. Mit dem entwickelten pharmakokinetischen Modell wurden 5-FU-Konzentrationen inklusive Restvariabilität simuliert und für die TDM-Analyse verwendet, was die realen Verhältnisse besser widerspiegeln sollte. Dadurch konnten sich für das umfangreiche Probenentnahmeschema, dessen AUC als Referenz diente, AUC-Werte ergeben, die auf im Idealfall nicht auftretende, schwankende Steady-State-Konzentrationen zurück zu führen waren. Zwei Blutproben, entnommen 2 Stunden vor Ende und 5 Minuten nach der 5-FU-Infusion, wurden als optimales Probenentnahmeschema hinsichtlich ihres Vorhersagevermögens der AUC detektiert. Allerdings können gerade Probenentnahmen nach Ende der Infusion bedingt durch die sehr kurze Halbwertszeit von 5-FU ein höheres Fehlerrisiko tragen. Schon geringe Fehler in der Zeiterfassung der Probenentnahme können große Unterschiede in der 5-FU-AUC verursachen. Hinsichtlich des geringeren Fehlerpotentials und noch ausreichend gutem Vorhersagevermögen konnte als Kompromiss aus Praktikabilität und Genauigkeit auch eine einzelne Messung zwei Stunden vor Ende der Infusion für ein TDM empfohlen werden. Für 5-FU wurden bereits einige Untersuchungen mit reduzierten

Probenentnahmeschemata für ein TDM durchgeführt [5, 105, 161–164], allerdings alle, mit Ausnahme von Müller et al., für 5-FU-Bolusgaben bzw. Kurzinfusionen. Bei Port et al. genügte eine Blutprobe, entnommen 10-15 min nach dem Ende einer 10-minütigen 5-FU-Kurzinfusion, um die AUC zu bestimmen [164]. Allerdings wurde das Vorhersagevermögen nicht hinsichtlich Bias und Präzision bewertet [164]. Für 5-FU-Bolusgaben wurden in den genannten Untersuchungen immer zwei Blutentnahmen zur korrekten Bestimmung der AUC empfohlen, meist unmittelbar nach der Bolusgabe und die zweite bis zu einer Stunde nach der Bolusgabe (5 + 45 min [161], 2,5 + 20 min [162], 10 + 45 min [163], 30 + 60 min [5]). Müller et al. untersuchten reduzierte Probenentnahmeschemata zur Bestimmung der Steady-State-Konzentration, ohne dabei die Steady-State-Konzentrationen direkt als Blutproben zu bestimmen [105]. Optimal war die Verwendung von drei Proben, entnommen 20 Minuten, ein und drei Stunden nach Infusionsbeginn, wobei sich allerdings zeigte, dass die meisten Patienten bereits nach drei Stunden im Steady-State waren. Wenn 5-FU-Konzentrationen im Steady-State erhoben werden sollen, empfehlen Müller et al. jedoch sicherheitshalber eine Probenentnahme gegen Ende der Infusion. Allerdings sollte die Probenentnahme mindestens zwei Stunden vor dem eigentlich angesetzten Ende der Infusion erfolgen, um eine fehlerhafte Konzentrationsbestimmung durch vorzeitig leergelaufene Infusionspumpen zu vermeiden [105].

Diese Hinweise wurden in der vorliegenden Arbeit mit einer einzigen Messung zwei Stunden vor Ende der Infusion berücksichtigt, womit erstmalig eine AUC-Bestimmung mit nur einem Messpunkt für 5-FU-Dauerinfusionen beschrieben wird. Die durchgeführte TDM-Analyse bietet den Vorteil, dass verschiedene Infusionszeiten und Dosen für 5-FU untersucht wurden. Die Ergebnisse können somit auf das breite Spektrum der in der Praxis verwendeten 5-FU-Regime angewendet werden.

Um die Dosis einer 5-FU-Dauerinfusion nach Ziel-AUC anzupassen, wurde bisher die AUC in der Regel durch Multiplikation der Steady-State-Plasmakonzentration mit der Infusionsdauer (Rechteck-Methode) berechnet [27]. In der vorliegenden Arbeit wurde zum ersten Mal die mit der Rechteck-Methode berechnete 5-FU-AUC mit der mit dem entwickelten pharmakokinetischen (PK) Modell berechneten AUC verglichen, wobei jeweils eine Steady-State-Plasmakonzentration für die Berechnung verwendet wurde. Mit der Rechteck-Methode war der mittlere relative Bias zwar etwas geringer im Vergleich zum PK-Modell, allerdings waren die Streuung des Bias mit der Rechteck-Methode größer und auch die Präzision schlechter im Vergleich zum

pharmakokinetischen (PK) Modell. Im Gegensatz zum PK-Modell wurde die AUC mit der Rechteck-Methode im Mittel leicht überschätzt. Die Rechteck-Methode ermöglicht nur eine grobe Annäherung an die tatsächliche AUC. Bei der Berechnung wird weder der tatsächliche an- noch absteigende Teil der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve berücksichtigt (Abb. 3.3). Bei der Rechteck-Methode fließt somit die AUC nach Infusionsende nicht in die Gesamt-AUC ein und es wird angenommen, dass sich die Plasmakonzentrationen während der gesamten Infusion im Steady-State befinden (Abb. 3.3). Durch letztere Annahme wird die AUC des tatsächlichen, ansteigenden Parts des Kurvenverlaufs größer abgeschätzt, was eine mögliche Ursache für den positiven mittleren relativen Vorhersagefehler der Rechteck-Methode darstellt. Da die bisherigen, publizierten Dosisalgorithmen von 5-FU [17, 41, 103] auf der Berechnung der AUC mittels Rechteck-Methode basieren, relativiert sich jedoch der beschriebene Fehler. Zusammenfassend war das PK-Modell der Rechteck-Methode hinsichtlich des AUC-Vorhersagevermögens und der Übereinstimmung in der Dosisempfehlung im Vergleich zum vollständigen Probenentnahmeschema leicht überlegen. Wenn zusätzlich zur 5-FU-Dauerinfusion eine Bolusgabe verabreicht wird, bietet das PK-Modell weiterhin den Vorteil, dass diese direkt in die Berechnung der Gesamt-AUC aufgenommen werden kann, was mit der Rechteck-Methode nicht möglich ist. Des Weiteren fallen Ausreißer in der Plasmakonzentration, z.B. durch fehlerhafte Probenentnahmen, bei der Berechnung der AUC mit Hilfe des PK-Modells weniger stark ins Gewicht, da bei Vorhandensein nur eines individuellen Messwertes die Populationsmittelwerte als A-priori-Wahrscheinlichkeit stärker in die Bayes-Abschätzung einbezogen werden, was die Sicherheit der Patienten im Vergleich zur Rechteck-Methode erhöht. Wenn mehrere Plasmakonzentrationen eines Patienten vorhanden sind, kann zudem mit dem PK-Modell eine exaktere, individuelle AUC bestimmt werden. Deutliche Unterschiede zugunsten des PK-Modells konnten allerdings nicht festgestellt werden. Für die Dosisanpassung von 5-FU im klinischen Alltag können somit beide Methoden empfohlen werden, wobei die Berechnung der 5-FU-AUC mittels Rechteck-Methode sicherlich die einfachere Methode darstellt.

## **5.2 Dosisindividualisierung von Paclitaxel**

### **5.2.1 3-Wöchentliche Gabe von Paclitaxel**

In der CEPAC-TDM-Studie wurde erstmals gezeigt, dass eine pharmakokinetisch gesteuerte Dosisanpassung mit Hilfe eines TDM das Nutzen-Risiko-Profil von

Paclitaxel in Kombination mit Carboplatin verbessern kann. Der Median der Paclitaxeldosis der Kontrollgruppe unterschied sich nur unwesentlich von Zyklus 1 bis 6 (200 mg/m<sup>2</sup> versus 197 mg/m<sup>2</sup>). Die Dosis der Interventionsgruppe wurde allerdings von Zyklus 1 zu 6 deutlich reduziert (Median 166 mg/m<sup>2</sup> versus 132 mg/m<sup>2</sup>) und variierte bei den Patienten in Zyklus 6 zwischen 58 und 217 mg/m<sup>2</sup>, was einer maximalen Reduktion der medianen Paclitaxeldosis um 56 % und einer maximalen Erhöhung um 64 % entspricht. Die Streuung der Paclitaxeldosis in der CEPAC-TDM-Studie war mit den Ergebnissen der vorangegangenen Simulationsstudie [77] vergleichbar. Der Median der Paclitaxeldosis der Interventionsgruppe lag allerdings in der Simulationsstudie mit 185 mg/m<sup>2</sup> für Zyklus 1 und 167 mg/m<sup>2</sup> für Zyklus 6 [77] etwas höher als in der CEPAC-TDM-Studie. Die individuellen Paclitaxeldosen der Simulationsstudie in Zyklus 6 streuten um -54 % und +86 % vom Median [77]. In vergleichbaren Studien zur pharmakokinetisch gesteuerten Dosierung von 5-FU und Docetaxel lag die Streuung der Dosis um den Median in einem ähnlichen Bereich: -57 % bis +84 % [17] bzw.  $\pm 40$  % [165] bei 5-FU und -27 % bis +33 % bei Docetaxel [18]. Die Variabilität der  $T_{c>0,05\mu M}$  konnte durch die pharmakokinetische Dosisanpassung in der CEPAC-TDM-Studie von Zyklus 1 (Spanne: 11-49 h) zu Zyklus 6 (Spanne: 16-31 h) um 35 % reduziert werden. Die Ergebnisse der CEPAC-TDM-Studie zeigten dabei eine gute Übereinstimmung mit denen der vorangegangenen Simulationsstudie ( $T_{c>0,05\mu M}$ -Spanne Zyklus 1: 5-58 h, Zyklus 6: 16-31 h) [77]. Für Docetaxel konnte durch eine pharmakokinetisch gesteuerte Dosierung die Variabilität der AUC ebenfalls um 35 % reduziert werden [18]. Durch die pharmakokinetische Dosisanpassung konnte in der CEPAC-TDM-Studie der Anteil an Patienten oberhalb des  $T_{c>0,05\mu M}$ -Zielbereichs von 41 % in Zyklus 1 auf 2 % in Zyklus 6 reduziert werden. Dem Problem einer Überdosierung konnte der entwickelte Dosisalgorithmus in der CEPAC-TDM-Studie gerecht werden. Vor allem in späteren Zyklen lag jedoch ein größerer Anteil der Patienten unterhalb des  $T_{c>0,05\mu M}$ -Zielbereichs, was unter anderem auf die Reduktion der Paclitaxeldosis aufgrund von nicht-hämatologischer Toxizität zurückgeführt werden kann. Um den Anteil der Patienten unterhalb des  $T_{c>0,05\mu M}$ -Zielbereichs zu reduzieren und somit das Risiko für Unterdosierungen zu minimieren, sollte der postulierte Dosisalgorithmus hinsichtlich dieser Ergebnisse zukünftig erneut evaluiert werden. Der Anteil der Patienten unterhalb des  $T_{c>0,05\mu M}$ -Zielbereichs beeinflusste allerdings die Wirksamkeit in der Interventionsgruppe nicht negativ. Mit einem Median der progressionsfreien Überlebenszeit (PFS) und Gesamtüberlebenszeit (OS) von 4,8 bzw. 7,2 Monaten in der Kontrollgruppe und 4,6 bzw. 7,6 Monaten in der Interventionsgruppe war die Wirksamkeit beider Studienarme nicht signifikant

unterschiedlich. Die Ergebnisse der CEPAC-TDM-Studie waren hinsichtlich PFS und OS vergleichbar mit bereits publizierten Daten von NSCLC-Patienten unter Kombinationstherapie mit Paclitaxel und Carboplatin (OS: 6 Monate [166], 8 Monate [167, 168]; PFS: 4,2 Monate [169]). Bezüglich des primären klinischen Endpunktes (Reduktion von Grad 4-Neutropenie nach dem zweiten Zyklus) konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden. Obwohl der Anteil der Patienten mit Grad 4-Neutropenie in jedem Zyklus in der Interventionsgruppe geringer war und der Unterschied zum Kontrollarm in späteren Zyklen anstieg, fiel die Reduktion schwerer Neutropenie relativ gering aus. Der in der CEPAC-TDM-Studie ermittelte Anteil an Patienten mit schwerer Neutropenie war vergleichbar mit publizierten Daten, die einen Anteil schwerer Neutropenie zwischen 13 und 39 % für eine 3-wöchentliche Paclitaxelgabe in Kombination mit Carboplatin berichteten [60–63, 170]. Durch die pharmakokinetisch gesteuerte Dosisanpassung wurde in der CEPAC-TDM-Studie jedoch eine deutliche Reduktion an Neuropathie erzielt, die sowohl für Grad  $\geq 2$  als auch  $\geq 3$  statistisch signifikant geringer als in der Kontrollgruppe war. Im Kontrollarm betrug der Anteil an Patienten mit Neuropathie Grad  $\geq 3$  maximal 16 %, wohingegen in der Interventionsgruppe der Anteil maximal 2 % betrug. Der Anteil an Patienten mit Neuropathie Grad 3 im Interventionsarm lag dabei auch deutlich unter dem für Paclitaxel (175–225 mg/m<sup>2</sup> infundiert über 3 Stunden) in Kombination mit Carboplatin beschriebenen Inzidenzen von 8 % [52] und 10 % [168]. Die CEPAC-TDM-Studie konnte damit belegen, dass eine pharmakokinetisch gesteuerte Dosisanpassung für Paclitaxel möglich ist. An die Implementierung dieses Dosierungsansatzes in die Klinik sind allerdings bestimmte Voraussetzungen geknüpft. Das Pflegepersonal sollte hinsichtlich der korrekten Probenentnahme und -dokumentation geschult werden. Die Paclitaxelkonzentration sollte schnell, kostengünstig und vor Ort bestimmbar sein. Die Messung kann beispielsweise mit dem von der Firma Saladax entwickelten Immunoassay MyPaclitaxel<sup>TM</sup> durchgeführt werden. In der CEPAC-TDM-Studie wurde die  $T_{c>0,05\mu M}$  mit der komplexen Software NONMEM<sup>®</sup> berechnet. Um die  $T_{c>0,05\mu M}$  im klinischen Alltag einfach und benutzerfreundlich abschätzen zu können, kann der in dieser Arbeit entwickelte Excel<sup>®</sup>-Dosierungsrechner verwendet werden oder zukünftig ein sich in der Entwicklung befindender web-basierter Dosierungsrechner. Zusammenfassend konnte in der CEPAC-TDM-Studie gezeigt werden, dass ein TDM mit pharmakokinetisch gesteuerter Dosierung von Paclitaxel möglich ist und dadurch das Nutzen-Risiko-Verhältnis durch die Reduktion von Neuropathie verbessert werden kann.

Die mit dem Neutropenie-Modell von Friberg et al. [86] abgeschätzte absolute Neutrophilenzahl an Tag 15 ( $ANC_{d15}$ ) stimmte sehr gut mit den gemessenen  $ANC_{d15}$ -Werten überein. Nur in 1,4 % aller Fälle resultierte der mit dem pharmakodynamischen (PD) Modell abgeschätzte  $ANC_{d15}$ -Wert in einem abweichenden Neutropeniegrad verglichen mit den gemessenen  $ANC_{d15}$ -Werten. In nur einem Fall (0,2 %) wurde dadurch eine abweichende Dosisanpassung empfohlen. Der mit dem PD-Modell abgeschätzte ANC-Nadir (Median: 1,03 G/L) lag in der Regel immer unterhalb der gemessenen  $ANC_{d15}$ -Werte (Median: 1,30 G/L). In 29,4 % aller Fälle resultierte mit den ANC-Nadir-Werten ein abweichender, höherer Neutropeniegrad, verglichen mit den gemessenen  $ANC_{d15}$ -Werten, was in 7,7 % aller Fälle zu einer niedrigeren Dosisempfehlung führte. Die gemessenen und abgeschätzten  $ANC_{d15}$ -Werte, sowie die abgeschätzten ANC-Nadir-Werte nahmen von Zyklus 1 bis 6 ab. Von de Jonge et al. wurde ebenfalls für eine 3-stündige Paclitaxelinfusion beobachtet, dass der Schweregrad an Knochenmarktoxizität in späteren Zyklen stärker ausgeprägt war [171]. Die Autoren führten dies auf die niedrigeren ANC-Basislinien-Werte in späteren Zyklen zurück. Der Beginn einer Neutropenie wird meist an Tag 8-10 nach Beginn einer Paclitaxeltherapie beobachtet [44]. Besserung tritt häufig bereits an Tag 15 nach Beginn einer Paclitaxeltherapie ein [44]. Der in dieser Arbeit abgeschätzte ANC-Nadir trat zwischen Tag 12-13 nach Beginn der Paclitaxelinfusion auf. In den meisten Publikationen ist ein etwas früherer Zeitpunkt beschrieben. In der kanadischen Taxol-Produktmonographie wird das Auftreten des ANC-Nadirs mit einem Median von elf Tagen angegeben [172]. Im gleichen Bereich liegen die mit Hilfe von PK/PD-Modellen ermittelten Zeitpunkte des ANC-Nadirs einer 3-stündigen Paclitaxelinfusion von Joerger et al. (Tag 11,5 [71, 77]) und Minami et al. (Tag 11,7 [173]). Lediglich der von Kloft et al. berichtete Zeitpunkt des ANC-Nadirs liegt mit 14 Tagen etwas später [174]. Da der Zeitpunkt des ANC-Nadirs bei den meisten CEPAC-TDM-Patienten laut PK/PD-Modell an Tag 12 bzw. 13 auftrat, konnte durch die im Studienprotokoll vorgesehene Messung an Tag 15 wahrscheinlich nur bei wenigen Patienten der Nadir korrekt ermittelt werden. In der Regel wurde daher fälschlicherweise ein zu hoher ANC-Wert für den Nadir angenommen, der anschließend für die Bestimmung des Neutropeniegrades herangezogen wurde. Um den ANC-Nadir nach einer Paclitaxelgabe bestmöglich zu erfassen, sollte daher idealerweise eine Messung an Tag 12 oder 13 stattfinden. Alternativ kann aufgrund des guten Vorhersagevermögens des pharmakodynamischen (PD) Modells der ANC-Nadir auch mit Hilfe des Modells abgeschätzt werden. Diese Option ist vor allem in solchen Situationen denkbar, wenn eine Messung nicht im genannten Zeitfenster stattfinden kann, in dem der Nadir

erwartet wird. Sowohl dem Patienten als auch dem behandelnden Arzt ermöglicht dieser Ansatz eine flexiblere Gestaltung der Therapiekontrolle. In der CEPAC-TDM-Studie wurde bei fehlenden  $ANC_{d15}$ -Messungen der ANC-Nadir auf 1,5 G/L ( $\geq 2$  G/L = Grad 0 Neutropenie) für den entsprechenden Therapiezyklus fixiert. Durch dieses Vorgehen wird allerdings, vor allem in späteren Therapiezyklen, fälschlicherweise ein zu hoher ANC-Nadir für die Dosisanpassung herangezogen. Bei fehlender ANC-Messung, aber vorhandenen Paclitaxelplasma-konzentrationen innerhalb eines Zyklus kann der ANC-Nadir auch mit Hilfe des PK/PD-Modells abgeschätzt werden. Diese Möglichkeit bietet den Vorteil, dass zumindest die Pharmakokinetik (PK) des Patienten als individueller Einflussfaktor auf den Neutropenieverlauf berücksichtigt werden kann.

Mit Hilfe von Kovariatenmodellen können Einflussfaktoren auf die Parameter eines PK-Modells berücksichtigt werden (siehe Kap. 3.3.2). Kovariaten können dazu beitragen, interindividuelle Variabilität zu erklären und durch deren Einschluss in das PK-Modell zu reduzieren. Weiterhin können sie helfen, den Zusammenhang zwischen Dosis, Arzneistoffexposition und Wirkung besser zu verstehen [175]. In das Modell eingeschlossene Kovariaten sollten dabei immer wissenschaftlich plausibel und klinisch relevant sein [87, 175–177]. Dieses Vorgehen wird auch von der EMA empfohlen [178]. Klinisch relevante Kovariaten können Hinweise auf die Notwendigkeit und den Nutzen einer Dosisindividualisierung liefern [175–177]. Zu beachten ist, dass nicht alle statistisch signifikanten Kovariaten klinisch relevant sind [175, 177]. Duffull et al. schlagen eine Reduktion der IIV um 30-50 % vor, um die eingeschlossenen Kovariaten als klinisch relevant zu bezeichnen [177]. Die Autoren geben allerdings zu, dass diese Forderung relativ selten erfüllt wird und auch eine moderate Reduktion der IIV um 5-10 % akzeptabel ist [177]. Für das in dieser Arbeit genutzte PK-Modell von Paclitaxel konnte durch den Einschluss der Kovariaten Geschlecht, Körperoberfläche, Alter und Bilirubin die IIV insgesamt um 20 % reduziert werden [77]. Wenn eine pharmakokinetische Dosisanpassung mit Hilfe eines PK-Modells erfolgt, kann allerdings der Fall im klinischen Alltag auftreten, dass nicht alle erforderlichen Kovariaten erhoben bzw. dokumentiert werden, vor allem je mehr Kovariaten im Modell vertreten sind. Im Fall von Paclitaxel sind insgesamt vier Kovariaten zu erheben, was die Praktikabilität eines TDM im klinischen Alltag möglicherweise einschränken kann, vor allem durch die zusätzliche Bestimmung der Bilirubinkonzentration. Aus den genannten Gründen wurde in dieser Arbeit untersucht, wie stark der Einfluss der Kovariaten auf die Berechnung der Paclitaxel- $T_{c>0,05\mu M}$  und



die nachfolgende Dosisanpassung ist und ob eine Verwendung des Basismodells bei nicht verfügbaren Kovariateninformationen vertretbar ist. Im Vergleich zum Kovariatenmodell zeigte das Basis-PK-Modell ohne Kovariaten einen geringen Bias und hohe Präzision hinsichtlich des Vorhersagevermögens der Paclitaxel- $T_{c>0,05\mu M}$ . Für  $T_{c>0,05\mu M}$ -Werte im unteren bis mittleren Bereich waren die Residuen zwischen Kovariaten- und Basismodell gleichmäßig verteilt. Hohe  $T_{c>0,05\mu M}$ -Werte wurden allerdings mit dem Basismodell meist leicht überschätzt, was in diesen Fällen häufiger zu Dosisreduktionen führte. Dies ist durchaus vorteilhaft, da trotz fehlender Kovariateninformationen der Sicherheitsaspekt der Dosisanpassung erhalten bleibt, gerade für die Patienten, die mit hohen  $T_{c>0,05\mu M}$ -Werten Dosisreduktionen benötigen. Es sei erwähnt, dass ab einem  $T_{c>0,05\mu M}$ -Wert von  $> 50$  h Unterschiede zwischen Kovariaten- und Basismodell keinen Einfluss mehr auf die Dosisanpassung haben (siehe Dosisalgorithmus Abb. 3.1). Insgesamt war die Übereinstimmung hinsichtlich der Dosisanpassung zwischen Kovariaten- und Basismodell mit 80 % sehr gut. Im Fall von abweichenden Dosisempfehlungen war der Unterschied nie größer als eine Dosisstufe. Bedeutende klinisch relevante Unterschiede zwischen den beiden Modellen konnten somit hinsichtlich der Dosisanpassung nicht festgestellt werden. In dieser Arbeit wurde lediglich das Kovariatenmodell mit dem Basismodell hinsichtlich der Vorhersagbarkeit der  $T_{c>0,05\mu M}$  verglichen. In der Literatur wurden zusätzliche Methoden beschrieben, wie mit fehlenden Kovariateninformationen umgegangen werden kann, z.B. durch Verwendung des Mittelwerts oder Medians der entsprechenden Kovariate oder multipler Imputation [179, 180]. Im letzten Fall werden die in den beobachteten Kovariaten und den abhängigen Variablen (i.d.R. Konzentration) enthaltenen Informationen genutzt, um die fehlenden Kovariaten zu imputieren [179, 180]. Da die vom Modell abgeschätzten empirischen Bayes-Schätzwerte (EBE) Informationen über die abhängige Variable enthalten, wurde von Wu et al. eine Methode der multiplen Imputation entwickelt, deren Vervollständigung der fehlenden Kovariaten auf beobachteten Kovariaten und EBE basiert [179, 181]. Diese Methoden lassen sich allerdings nur schwer in den klinischen Alltag für eine Dosisanpassung integrieren, weshalb sie in dieser Arbeit nicht untersucht wurden. Zusammenfassend ist die Abschätzung der  $T_{c>0,05\mu M}$  mit Kovariaten präziser. Wenn diese jedoch im klinischen Alltag nicht erhoben bzw. dokumentiert wurden, lässt sich mit dem Basismodell die  $T_{c>0,05\mu M}$  jedoch noch ausreichend genau abschätzen.

### 5.2.2 Wöchentliche Gabe von Paclitaxel

In dieser Arbeit wurde zum ersten Mal ein TDM-gesteuerter Dosialgorithmus für das vielfach verwendete wöchentliche Dosierungsregime von Paclitaxel entwickelt und bewertet. Für die in dieser Arbeit durchgeführten Analysen wurde ein Datensatz von Patienten fortgeschrittener Krebsstadien verwendet, die wöchentlich Paclitaxel erhielten. Ziel der Analysen war die Entwicklung eines benutzerfreundlichen reduzierten Probenentnahmeschemas und eines TDM-gesteuerten Dosialgorithmus, um das Nutzen-Risiko-Verhältnis der wöchentlichen Paclitaxelgabe zu verbessern. Der Fokus lag dabei auf der peripheren Neuropathie als am stärksten beeinträchtigende Paclitaxel-induzierte Toxizität. Die Einstufung der peripheren Neuropathie durch den Patienten selbst kann von hohem klinischem Interesse sein, da periphere Neuropathie häufig unterschätzt oder nicht verlässlich von Ärzten und Pflegepersonal abgeschätzt wird [182]. Aufgrund der Tatsache, dass periphere Neuropathie die Lebensqualität der Patienten beeinträchtigt und häufig in Langzeitsymptomen resultiert [182, 183], könnte ein solcher Dosialgorithmus helfen, das Auftreten und die Schwere von peripherer Neuropathie zu reduzieren und konsequent die Lebensqualität der Patienten unter wöchentlicher Paclitaxelgabe zu verbessern.

In dieser Arbeit wurde gezeigt, dass mit einer einzigen Probe, entnommen 18-30 Stunden nach Beginn der Paclitaxelinfusion, die Paclitaxel- $T_{c>0,05\mu M}$  adäquat abgeschätzt werden kann, vergleichbar mit den Ergebnissen der 3-wöchentlichen Paclitaxelgabe [77]. Die interindividuelle Variabilität (IIV) des Verteilungsvolumens des zweiten peripheren Kompartiments zeigte einen hohen Shrinkage-Effekt, was andeutet, dass die individuell abgeschätzten Parameter zum Populationsmittelwert tendieren. Der hohe Shrinkage-Effekt kann auf das Fehlen von Konzentrationsmessungen zu Beginn der Paclitaxelinfusion zurückgeführt werden, die für die Bestimmung des Verteilungsvolumens einen höheren Informationsgehalt aufweisen als die verwendeten Konzentrationen nach 18-30 Stunden ( $Conc_{18-30h}$ ). Die maximale Eliminationsgeschwindigkeit von Paclitaxel ( $VM_{EL}$ ) und die Paclitaxelplasmakonzentration bei halbmaximaler Eliminationsgeschwindigkeit ( $KM_{EL}$ ) waren geringer für die wöchentliche Paclitaxelgabe im Vergleich zur 3-wöchentlichen Gabe (14,5 versus 29,6  $\mu mol/h$  bzw. 0,174 versus 3,12  $\mu M$ ) [71]. Eine mögliche Erklärung des niedrigeren  $VM_{EL}$ -Werts ist, dass die Elimination durch die geringere Dosis der wöchentlichen Paclitaxelgabe noch nicht vollständig gesättigt ist. Der niedrigere  $KM_{EL}$ -Wert kann auf der geringeren Infusionsrate der wöchentlichen Paclitaxelgabe in Kombination mit der nichtlinearen Pharmakokinetik beruhen. Für Cremophor® EL wird

eine Therapieschema-abhängige Pharmakokinetik beschrieben, mit nichtlinearem Anstieg in der Cremophor® EL-Exposition bei kürzer werdenden Infusionszeiten [184–186]. Ein bei kürzer werdenden Infusionszeiten vermehrter Mizelleinschluss von Paclitaxel - bedingt durch den Anstieg der Cremophor® EL-Exposition - und eine daraus resultierende verlangsamte Elimination, kann möglicherweise ebenfalls eine Ursache für die beobachteten niedrigeren  $VM_{EL}$ - und  $KM_{EL}$ -Werte sein. Obwohl bereits mechanistische pharmakokinetische (PK) Paclitaxel-Modelle publiziert wurden [187, 188], die sowohl gebundene und ungebundene Paclitaxelkonzentrationen als auch die Plasmakonzentrationen von Cremophor® EL berücksichtigen, wurde in dieser Arbeit aufgrund der Kosten für die zusätzliche Bioanalytik und der Komplexität des mechanistischen Modells ein empirisches PK-Modell verwendet. Wenngleich periphere Neuropathie bei einem geringeren Anteil an Patienten unter wöchentlicher verglichen mit 3-wöchentlicher Paclitaxelgabe auftrat [55–57, 75, 189], gilt die sensorische Neuropathie als hauptsächliche und stark belastende Toxizität. Die Symptome einer peripheren Neuropathie können sich teilweise sogar nach Beenden der Paclitaxeltherapie verschlechtern („Coasting“-Effekt), was deren Behandlung zusätzlich verkompliziert. Die in dieser Arbeit verwendeten Daten bestätigen die starke Assoziation zwischen Paclitaxelexposition und dem Risiko des Auftretens von peripherer Neuropathie, wie bereits in früherer Literatur beschrieben [75, 76]. Das multivariate logistische Modell gab die Paclitaxel- $T_{c>0,05\mu M}$  als unabhängigen Risikofaktor für periphere Neuropathie an. Mit den entsprechenden Simulationen konnte eine Reduktion der peripheren Neuropathie unter Verwendung einer TDM-gesteuerten Dosisanpassung von Paclitaxel beschrieben werden.

Die in diesem Teilprojekt beschriebene Analyse baut auf dem Wissen auf, dass mit Hilfe von Bayes-basierter pharmakokinetisch gesteuerter Dosisanpassung definierte Paclitaxelplasmakonzentrationen erreicht werden können [171, 190]. De Jonge et al. führten Bayes-Dosisanpassungen in 25 NSCLC-Patienten durch, die eine 3-wöchentliche Paclitaxelgabe verabreicht als 3 h-Infusion erhielten, um eine Paclitaxel- $T_{c>0,1\mu M}$  von  $\geq 15$  h zu erreichen [171]. Die Paclitaxeldosis des Folgezyklus wurde bis zur niedrigsten Dosis erhöht, unter der die vorhergesagte Paclitaxel- $T_{c>0,1\mu M} \geq 15$  h betrug. Der Anteil der Patienten mit einer  $T_{c>0,1\mu M} < 15$  h reduzierte sich von 36 % mit der ersten, nicht-angepassten Dosis auf 11 % im fünften und sechsten Behandlungszyklus. In einer Studie von Woo et al. wurde die Paclitaxeldosis von sieben Kindern mit refraktärer Leukämie, die Paclitaxel als 24 h-Infusion erhielten, Bayes-basiert angepasst [190]. Die Paclitaxelclearance wurde nach den ersten

8 Stunden der Infusion abgeschätzt. Anschließend wurde die Infusionsrate 12 Stunden nach dem Start der Infusion angepasst, um eine Ziel-AUC zwischen 31,5 und 45  $\mu\text{M}\cdot\text{h}$  zu erreichen. Durch diese Art der Dosisanpassung von Paclitaxel konnte die Ziel-AUC in 5 von 7 Patienten erreicht und die interindividuelle Variabilität der AUC reduziert werden. Mit dem in dieser Arbeit für die wöchentliche Paclitaxelgabe beschriebenen Dosisalgorithmus konnte in der Simulationsanalyse gezeigt werden, dass sich der Anteil der Patienten, die den  $T_{c>0,05\mu\text{M}}$ -Zielbereich (10-14 h) erreichten, durch eine individualisierte Paclitaxeldosis deutlich erhöhen würde. Zusätzlich könnte durch die pharmakokinetische Dosisanpassung die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von peripherer Neuropathie Grad 2 reduziert werden. Im klinischen Alltag bestünde demnach die Möglichkeit, mit TDM-gesteuerter Dosisanpassung die Inzidenz von dosislimitierender Neurotoxizität zu reduzieren. Dies könnte ermöglichen, Neuropathie-anfällige Patienten über einen längeren Zeitraum mit Paclitaxel zu behandeln, was wiederum die Chancen der Patienten, von der Chemotherapie zu profitieren, erhöht. Allerdings konnten wir, aufgrund nicht-vorhandener Daten, keinen potentiellen Zusammenhang zwischen Paclitaxelexposition und Wirksamkeit in dieser Arbeit untersuchen. Um die volle therapeutische Wirksamkeit von Paclitaxel zu gewährleisten, werden mit dem entwickelten Dosisalgorithmus nur Paclitaxeldosen von Patienten reduziert, die eine überdurchschnittlich hohe Exposition aufweisen.

Der retrospektive Charakter und die Tatsache, dass keine Informationen über die vorherige oder aktuelle Chemotherapie verfügbar waren, die ebenfalls das Auftreten von peripherer Neuropathie beeinflusst haben könnten, stellen Limitationen dieses Teilprojekts dar. Des Weiteren konnte die kumulative Dosis, die ein bekannter Risikofaktor für periphere Neuropathie ist, nicht vollständig in der multivariaten Regression berücksichtigt werden. Es waren ausschließlich Daten des maximalen Grades peripherer Neuropathie verfügbar, jedoch nicht zum Zeitpunkt des Auftretens von peripherer Neuropathie Grad 1 bzw. 2. Daher war eine Untersuchung des zeitlichen Zusammenhangs zwischen Dosis und Auftreten von Neuropathie Grad 1 bzw. 2 nicht möglich. Die Stärken der Analyse umfassen die Nutzung eines Populationsmodells, das bereits mit verschiedenen Patientenpopulationen validiert wurde [71, 110, 191], die Simulation einer großen Patientengruppe ( $n=1000$ ) und die Integration von pharmakokinetischen und Neuropathie-Daten in ein gemeinsames PK/PD-Modell. Die in diesem Teilprojekt präsentierten Ergebnisse könnten daher zu einer klinisch relevanten Reduktion der Paclitaxel-induzierten peripheren Neuropathie führen und somit das wöchentliche Paclitaxel-Regime stärken, das normalerweise

sowohl von Ärzten als auch Patienten wegen der relativ bequemen Verabreichung, dem vorteilhaften Monitoring und der günstigen klinischen Wirksamkeit bevorzugt wird [57–59, 192–196]. Die aktuellen Daten könnten ebenfalls zur Diskussion der am besten wirksamen und verträglichen Dosis einer wöchentlichen Paclitaxelgabe beitragen, da in klinischen Studien bislang unterschiedliche wöchentliche Paclitaxeldosen verabreicht wurden, z.B. 100 mg/m<sup>2</sup> in einer NSCLC-Studie [55], 80 mg/m<sup>2</sup> in den Ovarialkarzinom-Studien JGOG 3016 [194, 195] und GOG 262 [196], 60 mg/m<sup>2</sup> in der Ovarialkarzinom-Studie MITO-7 [193] oder 50 mg/m<sup>2</sup> in einer Ösophaguskarzinom-Studie [192]. Die in dieser Arbeit vorgestellte pharmakokinetisch gesteuerte Dosisanpassung ermöglicht somit eine rationalere Dosierung der wöchentlichen Paclitaxelgabe.

### 5.3 Excel®-Dosierungsrechner als Implementierungshilfe

In dieser Arbeit wurden benutzerfreundliche Dosierungsrechner zur Berechnung der Paclitaxel- $T_{c>0,05\mu M}$  und der Docetaxel-AUC entwickelt, um pharmakokinetische Dosisanpassungen bei Patienten unter 3-wöchentlicher Paclitaxel- bzw. Docetaxeltherapie durchzuführen. Mit der bekannten, einfach anzuwendenden und weit verbreiteten Software Excel® wurde ein Programm verwendet, das Empfehlungen in der Dosisanpassung von Paclitaxel und Docetaxel im klinischen Alltag ermöglicht. Die pharmakokinetischen (PK) Modelle von Paclitaxel und Docetaxel konnten erfolgreich in Excel® übertragen werden. Die individuellen, von Excel® abgeschätzten empirischen Bayes-Schätzwerte (EBE) der Ziel-PK-Parameter zeigten eine gute Präzision bei geringem Bias im Vergleich zu den von NONMEM® abgeschätzten EBE. Mit diesen einfach zu bedienenden Excel®-Dosierungsrechnern kann ein TDM mit reduzierter Probenentnahme für Paclitaxel und Docetaxel in der Onkologie einfacher implementiert werden.

PK-Modelle, die für die Entwicklung von Dosisalgorithmen und für ein TDM genutzt werden, sollten vorab validiert und in Hinblick auf ihr Vorhersagevermögen überprüft worden sein. Das Paclitaxel-PK-Modell, das für den Dosierungsrechner verwendet wurde, wurde von verschiedenen Gruppen überprüft und validiert [71, 77, 110] und daher für ein TDM als geeignet betrachtet. Gleiches gilt für das Docetaxel-PK-Modell [80, 136, 137]. Allerdings wurde das Paclitaxel-PK-Modell hauptsächlich mit Patientendaten entwickelt, die eine 3-stündige Paclitaxelinfusion in Kombination mit Platinkomplexen erhielten [71, 77, 110] und das Docetaxel-PK-Modell mit Patienten,

die eine 1-stündige Infusion in Kombination mit Cisplatin erhielten [136, 137]. Das untersuchte Vorhersagevermögen der Dosierungsrechner kann daher, streng genommen, nur auf Patienten mit diesen Therapiecharakteristika übertragen werden.

Excel® wurde aufgrund seiner Bekanntheit und des weit verbreiteten Gebrauchs bereits in verschiedenen Untersuchungen für die pharmakokinetische (PK), pharmakodynamische (PD) und physiologisch-basierte pharmakokinetische (PBPK) Modellierung verwendet [99–101, 197–203]. In vielen der publizierten Excel®-Rechner arbeitet der Anwender mit mehr als einem Tabellenblatt. Neben der Ein- und Ausgabemaske sind bei vielen der Rechnern auch die Rechenprozesse und kompletten Ergebnisse der PK-Analyse für den Anwender sichtbar. Von Meineke et al. wurde z.B. ein Solver zur Berechnung von Differentialgleichungen in Excel® implementiert, der für Simulationen von Konzentrationen mit Hilfe komplexer PK-Modelle genutzt werden kann [199]. Darin muss der Anwender selbst die Differentialgleichungen der gewünschten PK-Modelle eingeben [199]. Für generische PK-, PD- oder PBPK-Modelle [197, 199, 201–203] ist diese Art der Transparenz angebracht, da der Anwender in der Regel an allen Ergebnissen der PK-Analyse interessiert ist. Die Anwendung solcher Modelle erfolgt meist durch Pharmakokinetiker, jedoch nicht im klinischen Alltag von klinischen Pharmazeuten, Ärzten oder Laborpersonal. Der spezifische Etoposid-Dosierungsrechner von Wallin et al. [101] besitzt ebenfalls mehrere Arbeitsblätter für die Dateneingabe, Ergebnisausgabe und Rechenprozesse. Anwender, die in erster Linie eine einfache Methode zur Dosisanpassung erwarten und die nicht mit dem Gebiet der Pharmakokinetik vertraut sind, könnten von einem Rechner, der zusätzlich als Ergebnis z.B. alle PK-Parameter oder den Wert der Objektiven Funktion anzeigt, überfordert und verwirrt werden. Unsere Intention galt daher der Entwicklung von Dosierungsrechnern, die so einfach und benutzerfreundlich wie möglich sind und sich problemlos in den klinischen Alltag integrieren lassen. Aus diesem Grund wurde eine intuitiv zu bedienende Benutzeroberfläche entwickelt, die nur die für die Berechnung der Zielparameter notwendigen Patientendaten abfragt. Vergleichbar mit den Excel®-Dosierungsrechnern für Busulfan [99] und Tacrolimus [100] ist nur ein Arbeitsblatt für den Anwender sichtbar, das als graphische Benutzeroberfläche sowohl für die Dateneingabe, als auch für die Ergebnisausgabe verwendet wird. Durch Drücken der „Start Calculation“-Schaltfläche werden alle Berechnungen im Hintergrund, nicht sichtbar für den Nutzer, ausgeführt. Für Anwender, die an den detaillierten Berechnungen interessiert sind, steht eine Version der Dosierungsrechner zur Verfügung, in der alle Gleichungen und Codes einsehbar sind.

Die Excel®-Dosierungsrechner für Busulfan [99], Tacrolimus [100] und Etoposid [101] geben als finales Ergebnis eine Dosisempfehlung für den Folgezyklus an. Wir haben uns allerdings dazu entschlossen, dem Nutzer ausschließlich das Ergebnis des Zielparameters ( $T_{c>0,05\mu M}$  für Paclitaxel bzw. AUC für Docetaxel) anzuzeigen statt einer Dosisempfehlung. Dieses Vorgehen stellt sicher, dass die Entscheidung der nächsten Dosis für einen Patienten beim behandelnden Arzt verbleibt, der möglicherweise andere klinische Aspekte (z.B. den generellen Patientenstatus) in die Entscheidung der nächsten Dosis mit einbeziehen möchte und sollte. Durch die Angabe des Zielparameters statt einer Dosisempfehlung erhält der behandelnde Arzt größere Flexibilität in der Dosisanpassung. Für Paclitaxel steht ein Dosisalgorithmus zur Verfügung, der in einer Simulationsstudie entwickelt [77] und anschließend in der prospektiven, randomisierten kontrollierten CEPAC-TDM-Studie [19] validiert wurde (Abb. 3.1). Basierend auf dem individuellen  $T_{c>0,05\mu M}$ -Wert kann mit diesem Dosisalgorithmus die Paclitaxeldosis des Folgezyklus bestimmt werden. Für Docetaxel existiert bislang noch kein solcher Dosisalgorithmus. Um eine gewünschte Ziel-AUC im Folgezyklus zu erreichen, kann die dafür notwendige Docetaxeldosis mit Gl. 3.30 (siehe Kap. 3.6.2) bestimmt werden. Im Gegensatz zu den genannten Excel®-Dosierungsrechnern [99–101] werden im Paclitaxel- und Docetaxel-Rechner keine Ergebnisse graphisch dargestellt, z.B. individuelle Konzentrations-Zeit-Kurven, um eine Ablenkung des Benutzers zu vermeiden und um die Dosierungsrechner so einfach wie möglich zu gestalten.

Eine fehlerfreie Dateneingabe ist Grundvoraussetzung, um korrekte Ergebnisse für die Dosisanpassung zu erhalten. Aus diesem Grund werden die eingegebenen Daten in dieser Arbeit entwickelten Dosierungsrechnern auf Plausibilität überprüft. Im Fall von ungültigen Eingaben werden entsprechende Fehlermeldungen angezeigt.

Die Berechnung von Zielparametern mit neuen Dosierungsrechnern sollte immer gegen ein aktuelles Standardprogramm verglichen und kreuzvalidiert werden. Im Fall von pharmakokinetisch gesteuerten Dosisanpassungen basierend auf populationspharmakokinetischen Modellen wird derzeit oft die Software NONMEM® verwendet. Mit dem Paclitaxel- und Docetaxel-Dosierungsrechner wurde daher eine Kreuzvalidierung mit NONMEM® durchgeführt, vergleichbar mit der Kreuzvalidierung der Dosierungsrechner für Cyclophosphamid von Salinger et al. [204] und für Etoposid von Wallin et al. [101]. Salinger et al. entwickelten einen Cyclophosphamid-Dosierungsrechner für hämatopoetische Stammzelltransplantat-Patienten unter Verwendung eines bereits publizierten populationspharmakokinetischen Modells

[204]. Der Dosierungsrechner wurde mit der Software R<sup>®</sup> entwickelt. Die Dosisanpassung erfolgte nach Ziel-AUC für die zwei Cyclophosphamid-Metaboliten Hydroxycyclophosphamid (HCY) und Carboxyethylphosphamidmustard (CEPM), deren AUC-Werte mit Hilfe der Bayes-Methode bestimmt wurden. Die von R<sup>®</sup> abgeschätzten empirischen Bayes-Schätzwerte (EBE) wurden mit denen mit der *Posthoc*-Funktion in NONMEM<sup>®</sup> abgeschätzten EBE verglichen. Der mittlere Vorhersagefehler (MPE) und die Wurzel aus dem mittleren Quadrat der Vorhersagefehler (RMSE) wurden für die Bewertung des Vorhersagevermögens hinsichtlich der AUC der zwei Metaboliten verwendet. NONMEM<sup>®</sup> zeigte für den Metaboliten CEPM ein etwas besseres Vorhersagevermögen mit einem MPE von 10,0 % und einem RMSE von 11,7 % verglichen mit 11,0 % bzw. 12,8 % mit R<sup>®</sup>. Für den Metaboliten HCY war allerdings das Vorhersagevermögen von R<sup>®</sup> besser mit einem MPE von 31,7 % und einem RMSE von 44,8 % im Gegensatz zu 34,8 % bzw. 47,8 % von NONMEM<sup>®</sup>. Wallin et al. veröffentlichten einen Etoposid-Dosierungsrechner in Excel<sup>®</sup> [101]. Dafür wurden ein bereits publiziertes pharmakokinetisches Modell von Etoposid und ein semi-mechanistisches pharmakodynamisches (PD) Modell zur Beschreibung der Myelosuppression unter Etoposidbehandlung in Excel<sup>®</sup> übertragen. Die von Excel<sup>®</sup> abgeschätzten EBE wurden mit denen von NONMEM<sup>®</sup> verglichen, wobei für deren Abschätzung die *Posthoc*-Funktion verwendet wurde. Das Vorhersagevermögen wurde für die Etoposidkonzentration und drei PD-Parameter mittels MPE und RMSE beurteilt. Der MPE von NONMEM<sup>®</sup> war für alle Parameter etwas geringer. Der MPE der Etoposidkonzentration von NONMEM<sup>®</sup> lag bei 2,4 %, der von Excel<sup>®</sup> bei 3,8 %. Die MPE-Werte der drei PD-Parameter betrugen 0,20 %, 0,05 % und 0,01 % mit NONMEM<sup>®</sup> und 1,70 %, 0,44 % bzw. 2,70 % mit Excel<sup>®</sup>. Hinsichtlich der Präzision, gemessen als RMSE, waren beide Programme vergleichbar. Die RMSE-Werte der Etoposidkonzentration und der drei PD-Parameter lagen bei 17 %, 12 %, 12 % und 19 % für NONMEM<sup>®</sup> und bei 16 %, 13 %, 13 % bzw. 21 % [101] für Excel<sup>®</sup>.

Die Zielparameter und die Vorhersagefehler der in dieser Arbeit entwickelten Dosierungsrechner waren nicht normalverteilt, weshalb das Vorhersagevermögen mit dem Median der relativen Vorhersagefehler und dem Median der Beträge des relativen Vorhersagefehler bewertet wurde [133, 205]. Hinsichtlich der Paclitaxel- $T_{C>0,05\mu M}$  und der Docetaxel-AUC besaß NONMEM<sup>®</sup> einen etwas geringeren Bias und eine bessere Präzision, wohingegen Excel<sup>®</sup> das bessere Vorhersagevermögen in der Abschätzung der Paclitaxel- und Docetaxelkonzentration zeigte. Für die Excel<sup>®</sup>-Dosierungsrechner zeigte sich ein maximaler Bias von 3 % und eine Präzision < 15 % für die



untersuchten Parameter, was für eine präzise Berechnung der Zielparameter ausreicht. Das Vorhersagevermögen der in dieser Arbeit entwickelten Excel®-Dosierungsrechner ist vergleichbar mit dem des Etoposid-Dosierungsrechners und ist dem des Cyclophosphamid-Rechners überlegen. Die Unterschiede zwischen den empirischen Bayes-Schätzwerten (EBE) von NONMEM® und Excel® lassen sich durch die unterschiedlichen Solver-Algorithmen zur Abschätzung der EBE und Berechnung der Differentialgleichungen erklären [101, 201]. Ein direkter Vergleich der Docetaxel-AUC von NONMEM® und Excel® ergab eine geringe mediane Differenz von -2,86 %. In 77 % aller Dosisempfehlungen war der Unterschied in der Dosisempfehlung nicht größer als  $\pm 10$  %. Bei einem direkten Vergleich der Paclitaxel- $T_{c>0,05\mu M}$  von NONMEM® und Excel® war der Median der Differenzen mit -1,0 % gering. Für die unterschiedlichen  $T_{c>0,05\mu M}$ -Kategorien lag der Median der Differenzen konstant unter  $\pm 10$  %. Die Unterschiede in den  $T_{c>0,05\mu M}$ -Werten der beiden Programme führten in 10,8 % aller Fälle zu abweichenden Dosisempfehlungen. Runden der  $T_{c>0,05\mu M}$  auf einen ganzzahligen Wert hätte nur in 6 % der Patienten zu abweichenden Dosisempfehlungen geführt, aufgrund von geringen Unterschieden in den  $T_{c>0,05\mu M}$ -Werten an den Grenzen der Dosierungskategorien. Die Unterschiede in der Dosisempfehlung waren in keinem Fall größer als eine Dosisstufe des publizierten Paclitaxel-Dosisalgorithmus [77].

Die in dieser Arbeit entwickelten Dosierungsrechner sind die ersten zur pharmakokinetisch gesteuerten Dosisanpassung für Paclitaxel und Docetaxel. Die Stärken der Untersuchung liegen in der Validierung der Ergebnisse dieser Rechner im Vergleich mit denen des Standardprogramms NONMEM®. Die in dieser Arbeit entwickelten Dosierungsrechner besitzen neben einfacher, verständlicher und benutzerfreundlicher Bedienung ebenfalls ein gutes Vorhersagevermögen.

NONMEM® wird häufig für populationspharmakokinetische Analysen und zur adaptiven Dosisanpassung basierend auf EBE verwendet, allerdings stehen für die populationspharmakokinetische Modellierung noch einige andere Programme zur Verfügung. Im parametrischen Ansatz (wie bei NONMEM®) werden die Wahrscheinlichkeiten approximiert, was die statistische Konsistenz beeinträchtigen kann, wohingegen in nicht-parametrischen Ansätzen die statistische Konsistenz durch eine exakte Berechnung der Wahrscheinlichkeiten garantiert ist [206, 207]. Basierend auf nicht-parametrischer Modellierung wurde ein „multiple model dosage design“ zur Dosisanpassung entwickelt, neben dem bereits weit verbreiteten Ansatz der Maximum-a-posteriori (MAP)-Bayes-Abschätzung mit parametrischer Modellierung [208]. Im

„multiple model dosage design“ können die kompletten Verteilungen aller Modellparameter für die Dosisanpassung eines Patienten berücksichtigt werden, wohingegen im parametrischen MAP-Bayes-Ansatz nur individuelle Werte zur Beschreibung jeder Parameterverteilung genutzt werden [208]. Für zukünftige Analysen von Dosierungsrechnern wäre es interessant, unterschiedliche Programme zu testen und die Ergebnisse aus parametrischen und nicht-parametrischen Untersuchungen, einschließlich des „multiple model dosage design“, zu vergleichen.

Die Paclitaxel- und Docetaxel-Dosierungsrechner wurden mit Excel® 2007 entwickelt und validiert. Eine Benutzung der Dosierungsrechner ist auch mit Excel® 2003 und 2010 möglich. Eine Validierung für diese Excel®-Versionen wurde allerdings nicht durchgeführt. In einigen Fällen wurden geringfügige Unterschiede in den Zielparametern festgestellt aufgrund unterschiedlicher Versionen des Excel® Solvers in Excel® 2003 und 2010. Andere Excel®-Versionen sollten daher vor Gebrauch validiert werden. Wenn die Dosierungsrechner benutzt werden, sollten andere Anwendungen auf dem Rechner geschlossen werden. Während der Berechnung sollten andere Programme nicht geöffnet werden und es sollte nicht auf Zellen des Excel®-Arbeitsblatts geklickt werden, da dies die Berechnung beeinflussen kann. Die Dosierungsrechner können bisher nur auf Windows®-Rechnern verwendet werden. Die Validierung erfolgte mit Windows XP®, Vista® und Windows 7®. Vorherige und spätere Windows®-Betriebssysteme wurden nicht getestet. Aufgrund der Möglichkeit die Gleichungen des pharmakokinetischen Modells analytisch zu lösen, werden für die Berechnung der Docetaxel-AUC nur wenige Sekunden benötigt. Die Dauer der Berechnung der Differentialgleichungen beim Paclitaxel-Dosierungsrechner liegt mit 2-5 Minuten im akzeptablen Bereich für die Dosisanpassung einzelner Patienten. Die Berechnungszeit ist vergleichbar mit der Gesamtberechnungszeit von fünf Minuten beim Etoposid-Excel®-Dosierungsrechner [101] und weniger als fünf Minuten beim Cyclophosphamid-R®-Rechner [204]. Wenn die pharmakokinetisch gesteuerte Dosisanpassung für Paclitaxel breitere Anwendung findet, wird ein Rechner mit schnellerer Berechnung notwendig sein. Der in dieser Arbeit entwickelte Dosierungsrechner diente als Grundlage für einen sich in der Entwicklung befindenden schnelleren, webbasierten Paclitaxel-Dosierungsrechner. Für Docetaxel wird derzeit ebenfalls auf Grundlage des in dieser Arbeit angefertigten Dosierungsrechners ein web-basierter Rechner entwickelt. Mit solchen webbasierten Rechnern kann zukünftig das Problem unterschiedlicher Betriebssysteme und Excel®-Versionen umgangen werden.

## 5.4 Schlussfolgerung und Ausblick

Fluorouracil (5-FU), Paclitaxel und Docetaxel werden zur Behandlung einer Vielzahl maligner Erkrankungen eingesetzt. Trotz fehlender Evidenz werden diese Arzneistoffe, wie auch die meisten anderen verfügbaren Zytostatika, immer noch nach Körperoberfläche dosiert. In der Onkologie sind Untersuchungen alternativer Dosierungsstrategien, die die interindividuelle Variabilität pharmakokinetischer und pharmakodynamischer Parameter reduzieren können, daher von großer Wichtigkeit. In dieser Arbeit wurde für die Zytostatika 5-FU, Paclitaxel und Docetaxel der Ansatz der pharmakokinetisch gesteuerten Dosisindividualisierung untersucht.

Das für 5-FU entwickelte pharmakokinetische (PK) Modell bietet den Vorteil, dass für eine Dosisanpassung nach Ziel-AUC sowohl Bolusgabe als auch Infusion gleichzeitig bei der Berechnung der AUC berücksichtigt werden können, was eine genauere Bestimmung der Gesamt-AUC ermöglicht. Wird eine Infusion zeitweise gestoppt, kann diese Unterbrechung ebenfalls vom PK-Modell bei der Berechnung der AUC berücksichtigt werden, nicht jedoch mit der Rechteck-Methode. Aufgrund fehlender Informationen konnte der DPD-Status der Patienten nicht in das Modell aufgenommen werden, z.B. als Kovariate auf der Clearance. In Folgeuntersuchungen sollten Daten hinsichtlich DPD-Mutationen miterfasst werden, um deren Einfluss auf die 5-FU-Elimination quantitativ in einem PK-Modell beschreiben zu können. Derzeit stellt sich für behandelnde Ärzte die Frage, um wieviel Prozent die erste 5-FU-Dosis bei Patienten mit DPD-Mutation reduziert werden muss. Mit einem PK-Modell, das den Einfluss der DPD-Mutation auf die Pharmakokinetik von 5-FU berücksichtigt, könnte bereits für den ersten Zyklus eine Dosisempfehlung mit Hilfe von Simulationen erfolgen und somit die Dosisfindung bei dieser Patientenpopulation für den behandelnden Arzt erleichtert und rationaler gestaltet werden. Da für 5-FU bereits in einigen Studien eine Korrelation zwischen der AUC und dem Auftreten von schwerer Toxizität als auch Wirksamkeit beschrieben wurde, ist die Modellierung dieser Zusammenhänge in einem PK/PD-Modell in zukünftigen Analysen anzustreben. Mit solchen Modellen könnten Toxizität und Wirksamkeit unmittelbar abgeschätzt werden, wodurch das Nutzen-Risiko-Profil von 5-FU zusätzlich verbessert werden könnte. Um die pharmakokinetisch gesteuerte Dosierung von 5-FU mit Hilfe von PK-Modellen im klinischen Alltag zu integrieren, ist die Entwicklung eines entsprechenden praxistauglichen Dosierungsrechners zu empfehlen.

In der CEPAC-TDM-Studie konnte gezeigt werden, dass mit einer pharmakokinetisch gesteuerten Dosisanpassung das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Paclitaxel verbessert werden kann. Um den Nadir der absoluten Neutrophilenzahl (ANC) bestmöglich zu erfassen, sollte allerdings in Folgestudien die ANC-Messung an Tag 12 oder 13 erfolgen. Alternativ ist eine Abschätzung des ANC-Nadirs mit Hilfe des PK/PD-Modells möglich, wodurch sich die ANC-Messung zeitlich flexibler gestalten lässt. Der in der CEPAC-TDM-Studie verwendete Dosisalgorithmus ist mit Daten einer 3-wöchentlichen 3-stündigen Paclitaxelinfusion in Kombination mit Carboplatin entwickelt worden. Die Anwendung des Dosisalgorithmus ist daher auf diese Paclitaxelregime limitiert. Um eine breite Verwendung zu ermöglichen, sollte die Anwendbarkeit für weitere Paclitaxelregime zukünftig untersucht werden. Im verwendeten PK/PD-Modell wurde ausschließlich der Einfluss von Paclitaxel auf die Neutropenie untersucht. Da Paclitaxel in der Regel in Kombination mit anderen Zytostatika verabreicht wird, die häufig ebenfalls einen myelosuppressiven Effekt haben, ist in folgenden Analysen die Entwicklung eines PK/PD-Modells anzustreben, dass den synergistischen oder additiven Effekt mehrerer Zytostatika auf den ANC-Verlauf quantitativ beschreiben kann. Sowohl das PK-Modell der 3-wöchentlichen, als auch der wöchentlichen Paclitaxelgabe basieren auf Daten einer Paclitaxelformulierung, die Cremophor® EL als Emulgator enthält. Die in dieser Arbeit verwendeten PK-Modelle von Paclitaxel sind daher ausschließlich auf Cremophor® EL-haltige Formulierungen limitiert. Eine Übertragbarkeit auf albumingebundenes Paclitaxel (Abraxane®) ist nicht gegeben, da Cremophor® EL maßgeblich die Pharmakokinetik von Paclitaxel beeinflusst. Der in dieser Arbeit vorgestellte Ansatz der pharmakokinetisch gesteuerten Dosis-individualisierung müsste für Abraxane® neu definiert und untersucht werden. Mit dem für die wöchentliche Paclitaxelgabe entwickelten Neurotoxizitätsmodell konnte in Kombination mit dem erstellten Dosisalgorithmus eine Reduktion von peripherer Neuropathie Grad 2 simuliert werden. Es konnte allerdings ausschließlich der, während der gesamten Paclitaxelbehandlung aufgetretene, maximale Schweregrad der peripheren Neuropathie in die Analyse aufgenommen werden. Daten zum Zeitpunkt des maximalen Schweregrades peripherer Neuropathie sowie zum zeitlichen Verlaufs der Neuropathie während der kompletten Paclitaxelbehandlung waren leider nicht verfügbar und sollten in zukünftigen Untersuchungen und Modellentwicklungen zwingend berücksichtigt werden, um die zeitliche Beziehung zwischen Paclitaxel-Pharmakokinetik und peripherer Neuropathie besser beschreiben zu können und somit die Verträglichkeit für die Patienten zu verbessern. In der CEPAC-TDM-Studie konnte ein positiver Einfluss der pharmakokinetisch gesteuerten Dosierung auf die

Neurotoxizität gezeigt werden. Die Entwicklung eines PK/PD-Modells zur Beschreibung der Neurotoxizität in Abhängigkeit von der Zeit und Paclitaxelkonzentration für sowohl die wöchentliche, als auch 3-wöchentliche Paclitaxelgabe wäre daher für die Zukunft wünschenswert. Aufbauend auf diesem PK/PD-Modell könnte, ähnlich der CEPAC-TDM-Studie, ein Vergleich der pharmakokinetisch gesteuerten Dosisanpassung gegen die Dosierung nach Körperoberfläche in einer klinischen Untersuchung erfolgen, um die Reduktion schwerer Neuropathie zu belegen.

Die in dieser Arbeit entwickelten Dosierungsrechner für Paclitaxel und Docetaxel wurden bisher noch nicht im klinischen Alltag benutzt und sollten zukünftig auf Akzeptanz beim klinischen Personal getestet werden. Die Excel®-Dosierungsrechner dienten als Grundlage für die sich derzeit in der Entwicklung befindlichen webbasierten Dosierungsrechner für beide Arzneistoffe. Ziel der webbasierten Rechner ist es, die Berechnungszeit der Zielparameter weiter zu reduzieren, vor allem für Paclitaxel, und eine Nutzung unabhängig vom jeweiligen Betriebssystem des Anwenders zu ermöglichen.



## 6. Zusammenfassung

Trotz mangelnder Evidenz werden derzeit die meisten Zytostatika immer noch nach Körperoberfläche dosiert. Im Rahmen dieser Arbeit wurden das Potential, Machbarkeit und Implementierung einer pharmakokinetischen Dosisindividualisierung von Fluorouracil (5-FU) und Taxanen untersucht, um mit diesem rationaleren Dosierungsansatz das Nutzen-Risiko-Verhältnis dieser Zytostatika durch Reduktion der Toxizität zu verbessern. Für Docetaxel und 5-FU wurde dabei die AUC, für Paclitaxel die Zeit oberhalb einer Plasmakonzentration von  $0,05 \mu\text{M}$  ( $T_{c>0,05\mu\text{M}}$ ) als Zielgröße für die Dosisanpassung verwendet.

Für Fluorouracil wurden die Daten aus unterschiedlichen Studien populationspharmakokinetisch ausgewertet und mit einem linearen Ein-Kompartiment-Modell beschrieben. Aufgrund verschiedenster Dosierungen und Infusionszeiten (24-120 Stunden), bietet das entwickelte pharmakokinetische (PK) Modell gegenüber bereits publizierten Modellen den Vorteil, dass es bei einer Vielzahl von 5-FU-haltigen Therapieregimen anwendbar ist. Mit Hilfe des entwickelten PK-Modells und einer einzigen Plasmakonzentration im Steady-State zwei Stunden vor Infusionsende konnte die individuelle AUC der Patienten hinreichend gut abgeschätzt werden. Die Abschätzung der AUC mit Hilfe des PK-Modells war der derzeit mit der „Rechteck-Methode“ berechneten AUC (Multiplikation der Infusionszeit mit der gemessenen Konzentration) hinsichtlich der Präzision leicht überlegen.

Für Paclitaxel standen Daten aus einer klinischen Studie (CEPAC-TDM-Studie) zur Verfügung, in der eine pharmakokinetisch gesteuerte Dosierung mit einer konventionellen Dosierung nach Körperoberfläche verglichen wurde. Die pharmakokinetisch gesteuerte Dosierung basierte auf einem populationspharmakokinetischen Modell, mit dessen Hilfe die individuelle  $T_{c>0,05\mu\text{M}}$  abgeschätzt werden konnte, die bestimmend für die Höhe der nächsten Dosis war. Falls die im Modell enthaltenen Kovariaten des PK-Modells nicht dokumentiert bzw. erhoben wurden, war eine vergleichbar präzise Bestimmung der  $T_{c>0,05\mu\text{M}}$  mit dem Basismodell ohne Kovariaten möglich. Die pharmakokinetisch gesteuerte Dosierung führte in 62 % der Fälle zu einer Dosisreduktion und in 17 % zu einer Dosiserhöhung. Der Anteil der Patienten oberhalb des  $T_{c>0,05\mu\text{M}}$ -Zielbereichs konnte von 41 % in Zyklus 1 auf 2 % in Zyklus 6 reduziert werden. Bezüglich des primären Endpunkts der CEPAC-TDM-Studie, der Reduktion von Grad 4-Neutropenie in Zyklus 2, wurde kein signifikanter Unterschied zwischen konventioneller und pharmakokinetisch gesteuerter Dosierung festgestellt.

Über alle sechs Zyklen betrachtet, war jedoch der Anteil an Grad 4-Neutropenie im Studienarm mit pharmakokinetisch gesteuerter Dosierung signifikant reduziert. Darüber hinaus konnte eine signifikante Reduktion von Neuropathie Grad  $\geq 2$  über alle Zyklen mit der pharmakokinetisch gesteuerten Dosierung erreicht werden.

Die Daten der wöchentlichen Paclitaxelgabe wurden am besten mit einem Drei-Kompartiment-Modell mit nichtlinearer Elimination beschrieben. Basierend auf dem entwickelten pharmakokinetischen Modell war eine adäquate Bayes-Abschätzung der  $T_{c>0,05\mu M}$  mit nur einer Plasmaprobe möglich, die zwischen 18 und 30 Stunden nach Beginn der Infusion entnommen wurde. Mit Hilfe eines Logit-Modells wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen Arzneistoffexposition (für  $T_{c>0,05\mu M}$ , AUC,  $C_{max}$  und kumulative Dosis) und peripherer Neuropathie beschrieben. Mit dem entwickelten Logit-Modell wurde in einer Simulation gezeigt, dass mit steigender  $T_{c>0,05\mu M}$  die Wahrscheinlichkeit für eine Neuropathie Grad 1 und 2 ansteigt. Durch Verwendung des entwickelten Dosisalgorithmus wurde die Variabilität der  $T_{c>0,05\mu M}$  von simulierten Patienten und die Wahrscheinlichkeit für eine Neuropathie Grad 2 in einer Simulationsstudie deutlich reduziert.

Für die Entwicklung von Dosierungsrechnern für die 3-wöchentliche Gabe von Paclitaxel und Docetaxel wurden bereits publizierte PK-Modelle verwendet [71, 77, 136, 137]. Die im Paclitaxelmodell enthaltenen Differentialgleichungen konnten durch Verwendung eines Algib-Codes in Excel® übertragen werden. Die übersichtlichen, leicht zu bedienenden Excel®-Dosierungsrechner waren hinsichtlich des Vorhersagevermögens der Zielgrößen (Paclitaxel:  $T_{c>0,05\mu M}$ , Docetaxel: AUC) mit NONMEM® vergleichbar.

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass mit Hilfe populationspharmakokinetischer Modelle eine pharmakokinetisch gesteuerte Dosierung von Zytostatika möglich ist. Das Beispiel der CEPAC-TDM-Studie zeigt, dass mit diesem Dosierungsansatz die Toxizität von Zytostatika reduziert werden kann. Die entwickelten Dosierungsrechner ermöglichen die praktische Umsetzung der pharmakokinetisch gesteuerten Dosierungsstrategie im klinischen Alltag.



## 7. Literaturverzeichnis

1. U.S. Food and Drug Administration. Building the Infrastructure to Drive and Support Personalized Medicine. Stand: Oktober 2011. Verfügbar unter: [www.fda.gov](http://www.fda.gov), letzter Zugriff: April 2015.
2. Fachinformation Kivexa® (Abacavir+Lamimvudin). Stand: November 2014. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), letzter Zugriff: April 2015.
3. vfa. Die forschenden Pharma-Unternehmen: In Deutschland zugelassene Arzneimittel für die personalisierte Medizin. Stand: Februar 2015. Verfügbar unter: [www.vfa.de](http://www.vfa.de), letzter Zugriff: April 2015.
4. Fachinformation Erbitux® (Cetuximab). Stand: Juni 2014. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), letzter Zugriff: April 2015.
5. van Kuilenburg AB, Häusler P, Schalhorn A, Tanck MW, Proost JH, Terborg C et al. Evaluation of 5-fluorouracil pharmacokinetics in cancer patients with a c.1905+1GA mutation in DPYD by means of a Bayesian limited sampling strategy. Clin Pharmacokinet 2012; 51: 163–74.
6. Deenen MJ, Tol J, Burylo AM, Doodeman VD, Boer A de, Vincent A et al. Relationship between single nucleotide polymorphisms and haplotypes in DPYD and toxicity and efficacy of capecitabine in advanced colorectal cancer. Clin Cancer Res 2011; 17: 3455–68.
7. Kloft C, Jaehde U. Dosisindividualisierung. In: Jaehde U, Radziwill R, Kloft C (Hrsg.). Klinische Pharmazie: Grundlagen und Anwendung. 3. Auflage. Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges; 2010.
8. Beumer JH. Without therapeutic drug monitoring, there is no personalized cancer care. Clin Pharmacol Ther 2013; 93: 228–30.
9. Bardin C, Veal G, Paci A, Chatelut E, Astier A, Levêque D et al. Therapeutic drug monitoring in cancer-are we missing a trick? Eur J Cancer 2014; 50: 2005–9.
10. Felici A, Verweij J, Sparreboom A. Dosing strategies for anticancer drugs: the good, the bad and body-surface area. Eur J Cancer 2002; 38: 1677–84.
11. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. Arch Int Med 1916; 17: 863–71.

12. Kaestner SA, Sewell GJ. Chemotherapy dosing part I: scientific basis for current practice and use of body surface area. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007; 19: 23–37.
13. Mathijssen RHJ, Jong FA de, Loos WJ, van der Bol JM, Verweij J, Sparreboom A. Flat-fixed dosing versus body surface area based dosing of anticancer drugs in adults: does it make a difference? *Oncologist* 2007; 12: 913–23.
14. Jaehde U, Kloft C. Dosis-Individualisierung in der Krebs-Chemotherapie: Zytostatika maßgeschneidert dosieren. *Pharm Unserer Zeit* 2006; 35: 150–6.
15. Baker SD, Verweij J, Rowinsky EK, Donehower RC, Schellens JHM, Grochow LB et al. Role of Body Surface Area in Dosing of Investigational Anticancer Agents in Adults, 1991-2001. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1883–8.
16. Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA, O'Reilly S, Burnell M, Boxall FE et al. Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1748–56.
17. Gamelin E, Delva R, Jacob J, Merrouche Y, Raoul JL, Pezet D et al. Individual fluorouracil dose adjustment based on pharmacokinetic follow-up compared with conventional dosage: results of a multicenter randomized trial of patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2099–105.
18. Engels FK, Loos WJ, van der Bol JM, Bruijn P de, Mathijssen RHJ, Verweij J et al. Therapeutic drug monitoring for the individualization of docetaxel dosing: a randomized pharmacokinetic study. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 353–62.
19. EU Clinical Trials Register. Central European Society for Anticancer Research-EWIV (CESAR) Study of Paclitaxel Therapeutic Drug Monitoring (CEPAC-TDM study). EudraCT number: 2010-023688-16. Verfügbar unter: [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu), letzter Zugriff: April 2015.
20. Longley DB, Harkin DP, Johnston PG. 5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 330–8.
21. Diasio RB, Harris BE. Clinical pharmacology of 5-fluorouracil. *Clin Pharmacokinet* 1989; 16: 215–37.
22. Grem JL. 5-Fluorouracil: forty-plus and still ticking. A review of its preclinical and clinical development. *Invest New Drugs* 2000; 18: 299–313.

23. Heidelberger C, Chaudhuri NK, Danneberg P, Mooren D, Griesbach L, Duschinsky R et al. Fluorinated pyrimidines, a new class of tumour-inhibitory compounds. *Nature* 1957; 179: 663–6.
24. Fachinformation Fluorouracil-GRY®. Stand: Februar 2014. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), letzter Zugriff: April 2015.
25. Machover D. A comprehensive review of 5-fluorouracil and leucovorin in patients with metastatic colorectal carcinoma. *Cancer* 1997; 80: 1179–87.
26. Lévy E, Piedbois P, Buyse M, Pignon JP, Rougier P, Ryan L et al. Toxicity of fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer: effect of administration schedule and prognostic factors. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3537–41.
27. Saif MW, Choma A, Salamone SJ, Chu E. Pharmacokinetically guided dose adjustment of 5-fluorouracil: a rational approach to improving therapeutic outcomes. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 1543–52.
28. Joulia JM, Pinguet F, Ychou M, Duffour J, Topart D, Grosse PY et al. Pharmacokinetics of 5-fluorouracil (5-FUra) in patients with metastatic colorectal cancer receiving 5-FUra bolus plus continuous infusion with high dose folinic acid (LV5FU2). *Anticancer Res* 1997; 17: 2727–30.
29. Climente-Martí M, Merino-Sanjuán M, Almenar-Cubells D, Jiménez-Torres NV. A Bayesian method for predicting 5-fluorouracil pharmacokinetic parameters following short-term infusion in patients with colorectal cancer. *J Pharm Sci* 2003; 92: 1155–65.
30. Gamelin E, Boisdron-Celle M. Dose monitoring of 5-fluorouracil in patients with colorectal or head and neck cancer--status of the art. *Crit Rev Oncol Hemat* 1999; 30: 71–9.
31. Gamelin E, Boisdron-Celle M, Delva R, Regimbeau C, Cailleux PE, Alleaume C et al. Long-term weekly treatment of colorectal metastatic cancer with fluorouracil and leucovorin: results of a multicentric prospective trial of fluorouracil dosage optimization by pharmacokinetic monitoring in 152 patients. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1470–8.
32. Au JL, Rustum YM, Ledesma EJ, Mittelman A, Creaven PJ. Clinical pharmacological studies of concurrent infusion of 5-fluorouracil and thymidine in treatment of colorectal carcinomas. *Cancer Res* 1982; 42: 2930–7.

33. Gamelin EC, Danquechin-Dorval EM, Dumesnil YF, Maillart PJ, Goudier MJ, Burtin PC et al. Relationship between 5-fluorouracil (5-FU) dose intensity and therapeutic response in patients with advanced colorectal cancer receiving infusional therapy containing 5-FU. *Cancer* 1996; 77: 441–51.
34. Thyss A, Milano G, Renée N, Vallicioni J, Schneider M, Demard F. Clinical pharmacokinetic study of 5-FU in continuous 5-day infusions for head and neck cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1986; 16: 64–6.
35. Santini J, Milano G, Thyss A, Renee N, Viens P, Ayela P et al. 5-FU therapeutic monitoring with dose adjustment leads to an improved therapeutic index in head and neck cancer. *Br J Cancer* 1989; 59: 287–90.
36. Vokes EE, Mick R, Kies MS, Dolan ME, Malone D, Athanasiadis I et al. Pharmacodynamics of fluorouracil-based induction chemotherapy in advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1663–71.
37. Milano G, Roman P, Khater R, Frenay M, Renee N, Namer M. Dose versus pharmacokinetics for predicting tolerance to 5-day continuous infusion of 5-FU. *Int J Cancer* 1988; 41: 537–41.
38. Milano G, Etienne MC, Renée N, Thyss A, Schneider M, Ramaioli A et al. Relationship between fluorouracil systemic exposure and tumor response and patient survival. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1291–5.
39. Hillcoat BL, McCulloch PB, Figueredo AT, Ehsan MH, Rosenfeld JM. Clinical response and plasma levels of 5-fluorouracil in patients with colonic cancer treated by drug infusion. *Br J Cancer* 1978; 38: 719–24.
40. Di Paolo A, Lencioni M, Amatori F, Di Donato S, Bocci G, Orlandini C et al. 5-fluorouracil pharmacokinetics predicts disease-free survival in patients administered adjuvant chemotherapy for colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 2749–55.
41. Kaldate RR, Haregewoin A, Grier CE, Hamilton SA, McLeod HL. Modeling the 5-fluorouracil area under the curve versus dose relationship to develop a pharmacokinetic dosing algorithm for colorectal cancer patients receiving FOLFOX6. *Oncologist* 2012; 17: 296–302.
42. Leistner E. Die Biologie der Taxane. *Pharm Unserer Zeit* 2005; 34: 98–103.

43. Huizing MT, Misser VH, Pieters RC, ten Bokkel Huinink, W W, Veenhof CH, Vermorken JB et al. Taxanes: a new class of antitumor agents. *Cancer Invest* 1995; 13: 381–404.
44. Rowinsky EK, Donehower RC. Paclitaxel (taxol). *N Engl J Med* 1995; 332: 1004–14.
45. Bartsch V. Wirkmechanismus der Taxane. *Pharm Unserer Zeit* 2005; 34: 104–8.
46. Vaishampayan U, Parchment RE, Jasti BR, Hussain M. Taxanes: an overview of the pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Urology* 1999; 54: 22–9.
47. Infokasten: Chronologie der Taxane. *Pharm Unserer Zeit* 2005; 34: 151.
48. Fachinformation Taxol® (Paclitaxel). Stand: Juli 2012. Verfügbar unter: [www.pharmnet-bund.de](http://www.pharmnet-bund.de), letzter Zugriff: April 2015.
49. Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Neue Arzneimittel: Jevtana® (Cabazitaxel). Stand: August 2011. Verfügbar unter: [www.akdae.de](http://www.akdae.de), letzter Zugriff: April 2015.
50. Fachinformation Jevtana® (Cabazitaxel). Stand: September 2014. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), letzter Zugriff: April 2015.
51. Paller CJ, Antonarakis ES. Cabazitaxel: a novel second-line treatment for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Drug Des Devel Ther* 2011; 5: 117–24.
52. Lipp H, Bokemeyer C. Wirksamkeit und Toxizität der Taxane. *Pharm Unserer Zeit* 2005; 34: 128–37.
53. Saito K, Kikuchi Y, Fujii K, Kita T, Furuya K. Effect of paclitaxel on vascular endothelial growth factor (VEGF) and interleukin (IL)-8 in serum of patients with recurrent ovarian cancer: a comparison of weekly vs triweekly regimens. *Targ Oncol* 2006; 1: 86–9.
54. Huang T, Campbell TC. Comparison of weekly versus every 3 weeks paclitaxel in the treatment of advanced solid tumors: a meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2012; 38: 613–7.
55. Schuette W, Blankenburg T, Guschall W, Dittrich I, Schroeder M, Schweisfurth H et al. Multicenter randomized trial for stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer using every-3-week versus weekly paclitaxel/carboplatin. *Clin Lung Cancer* 2006; 7: 338–43.

56. Ramalingam SS, Dahlberg SE, Langer CJ, Gray R, Belani CP, Brahmer JR et al. Outcomes for elderly, advanced-stage non small-cell lung cancer patients treated with bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel: analysis of Eastern Cooperative Oncology Group Trial 4599. *J Clin Oncol* 2008; 26: 60–5.
57. Belani CP, Ramalingam S, Perry MC, LaRocca RV, Rinaldi D, Gable PS et al. Randomized, phase III study of weekly paclitaxel in combination with carboplatin versus standard every-3-weeks administration of carboplatin and paclitaxel for patients with previously untreated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 468–73.
58. Sparano JA, Wang M, Martino S, Jones V, Perez EA, Saphner T et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2008; 358: 1663–71.
59. Seidman AD, Berry D, Cirincione C, Harris L, Muss H, Marcom PK et al. Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1642–9.
60. Blumenschein GR, Khuri FR, Pawel J von, Gatzemeier U, Miller WH, Jotte RM et al. Phase III trial comparing carboplatin, paclitaxel, and bexarotene with carboplatin and paclitaxel in chemotherapy-naïve patients with advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: SPIRIT II. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1879–85.
61. Herbst RS, Prager D, Hermann R, Fehrenbacher L, Johnson BE, Sandler A et al. TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5892–9.
62. Hensing TA, Peterman AH, Schell MJ, Lee J, Socinski MA. The impact of age on toxicity, response rate, quality of life, and survival in patients with advanced, Stage IIIB or IV nonsmall cell lung carcinoma treated with carboplatin and paclitaxel. *Cancer* 2003; 98: 779–88.
63. Socinski MA, Schell MJ, Peterman A, Bakri K, Yates S, Gitten R et al. Phase III trial comparing a defined duration of therapy versus continuous therapy followed by second-line therapy in advanced-stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1335–43.

64. Gao G, Chu H, Zhao L, Gui T, Xu Q, Shi J. A meta-analysis of paclitaxel-based chemotherapies administered once every week compared with once every 3 weeks first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *Lung cancer* 2012; 76: 380–6.
65. Mielke S, Sparreboom A, Mross K. Peripheral neuropathy: a persisting challenge in paclitaxel-based regimes. *Eur J Cancer* 2006; 42: 24–30.
66. Haas H. Entwicklung neuer Taxan-Formulierungen. *Pharm Unserer Zeit* 2005; 34: 115–21.
67. Fachinformation Abraxane® (nab-Paclitaxel). Stand: Februar 2015. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), letzter Zugriff: April 2015.
68. Yamamoto Y, Kawano I, Iwase H. Nab-paclitaxel for the treatment of breast cancer: efficacy, safety, and approval. *OncoTargets Ther* 2011; 4: 123–36.
69. Simons S, Jaehde U. Paclitaxel und Docetaxel sicher anwenden: Pharmakokinetik und Interaktionspotenzial der Taxane. *Pharm Unserer Zeit* 2005; 34: 122–7.
70. Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, Shaw H, Desai N, Bhar P et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7794–803.
71. Joerger M, Huitema ADR, Richel DJ, Dittrich C, Pavlidis N, Briasoulis E et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of paclitaxel and carboplatin in ovarian cancer patients: a study by the European organization for research and treatment of cancer-pharmacology and molecular mechanisms group and new drug development group. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 6410–8.
72. Miller AA, Rosner GL, Egorin MJ, Hollis D, Lichtman SM, Ratain MJ. Prospective evaluation of body surface area as a determinant of paclitaxel pharmacokinetics and pharmacodynamics in women with solid tumors: Cancer and Leukemia Group B Study 9763. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 8325–31.
73. Gianni L, Kearns CM, Giani A, Capri G, Viganó L, Lacatelli A et al. Nonlinear pharmacokinetics and metabolism of paclitaxel and its pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships in humans. *J Clin Oncol* 1995; 13: 180–90.

74. Ohtsu T, Sasaki Y, Tamura T, Miyata Y, Nakanomyo H, Nishiwaki Y et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of paclitaxel: a 3-hour infusion versus a 24-hour infusion. *Clin Cancer Res* 1995; 1: 599–606.
75. De Graan AM, Elens L, Sprowl JA, Sparreboom A, Friberg LE, van der Holt B et al. CYP3A4\*22 genotype and systemic exposure affect paclitaxel-induced neurotoxicity. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 3316–24.
76. Mielke S, Sparreboom A, Steinberg SM, Gelderblom H, Unger C, Behringer D et al. Association of Paclitaxel pharmacokinetics with the development of peripheral neuropathy in patients with advanced cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 4843–50.
77. Joerger M, Kraff S, Huitema ADR, Feiss G, Moritz B, Schellens JHM et al. Evaluation of a pharmacology-driven dosing algorithm of 3-weekly paclitaxel using therapeutic drug monitoring: a pharmacokinetic-pharmacodynamic simulation study. *Clin Pharmacokinet* 2012; 51: 607–17.
78. Fachinformation Taxotere® (Docetaxel). Stand: Mai 2010. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de>, letzter Zugriff: April 2015.
79. Barth J. Applikation taxanhaltiger Arzneimittel. *Pharm Unserer Zeit* 2005; 34: 152–8.
80. Bruno R, Hille D, Riva A, Vivier N, ten Bokkel Huinnink WW, van Oosterom AT et al. Population pharmacokinetics/pharmacodynamics of docetaxel in phase II studies in patients with cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 187–96.
81. Bruno R, Vivier N, Veyrat-Follet C, Montay G, Rhodes GR. Population pharmacokinetics and pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships for docetaxel. *Invest New Drugs* 2001; 19: 163–9.
82. Baker SD, Li J, ten Tije AJ, Figg WD, Graveland W, Verweij J et al. Relationship of systemic exposure to unbound docetaxel and neutropenia. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 77: 43–53.
83. Extra JM, Rousseau F, Bruno R, Clavel M, Le Bail N, Marty M. Phase I and pharmacokinetic study of Taxotere (RP 56976; NSC 628503) given as a short intravenous infusion. *Cancer Res* 1993; 53: 1037–42.
84. Ozawa K, Minami H, Sato H. Logistic regression analysis for febrile neutropenia (FN) induced by docetaxel in Japanese cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008; 62: 551–7.



85. Derendorf H, Gramatté T, Schäfer HG, Staab A. Pharmakokinetik kompakt: Grundlagen und Praxisrelevanz. 3. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH; 2011.
86. Friberg LE. Model of Chemotherapy-Induced Myelosuppression With Parameter Consistency Across Drugs. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4713–21.
87. Bonate PL. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling and Simulation. 2. Auflage. New York: Springer Science+Business Media LLC; 2011.
88. Rousseau A, Marquet P. Application of pharmacokinetic modelling to the routine therapeutic drug monitoring of anticancer drugs. *Fundam Clin Pharmacol* 2002; 16: 253–62.
89. Huitema AD, Mathôt RA, Tibben MM, Schellens JH, Rodenhuis S, Beijnen JH. Validation of techniques for the prediction of carboplatin exposure: application of Bayesian methods. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 67: 621–30.
90. Thomson AH. Bayesian feedback methods for optimising therapy. *Clin Neuropharmacol* 1992; 15 Suppl 1 Pt A: 245A-246A.
91. Fuchs A, Csajka C, Thoma Y, Buclin T, Widmer N. Benchmarking therapeutic drug monitoring software: a review of available computer tools. *Clin Pharmacokinet* 2013; 52: 9–22.
92. Kraff S, Nieuweboer AJM, Mathijssen RHJ, Baty F, de Graan A, van Schaik RHN et al. Pharmacokinetically based dosing of weekly paclitaxel to reduce drug-related neurotoxicity based on a single sample strategy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015; 75:975-83.
93. Guillet P, Monjanel S, Nicoara A, Duffaud F, Lacarelle B, Bagarry-Liegey D et al. A Bayesian dosing method for carboplatin given by continuous infusion for 120 h. *Cancer Chemother Pharmacol* 1997; 40: 143–9.
94. Oteo I, Lukas JC, Leal N, Suarez E, Valdivieso A, Gastaca M et al. Tacrolimus pharmacokinetics in the early post-liver transplantation period and clinical applicability via Bayesian prediction. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69: 65–74.
95. Woillard J, Lebreton V, Neely M, Turlure P, Girault S, Debord J et al. Pharmacokinetic tools for the dose adjustment of ciclosporin in haematopoietic stem cell transplant patients. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 78: 836–46.

96. Zhang C, Denti P, Decloedt E, Maartens G, Karlsson MO, Simonsson, Ulrika S H et al. Model-based approach to dose optimization of lopinavir/ritonavir when co-administered with rifampicin. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 73: 758–67.
97. Padullés Caldés A, Colom H, Caldes A, Cerezo G, Torras J, Grinyó JM et al. Optimal sparse sampling for estimating ganciclovir/valganciclovir AUC in solid organ transplant patients using NONMEN. *Ther Drug Monit* 2014; 36: 371–7.
98. Kraff S, Lindauer A, Joerger M, Salamone SJ, Jaehde U. Excel®-Based Tool for Pharmacokinetically-Guided Dose Adjustment of Paclitaxel. *Ther Drug Monit* 2015; 37: 725-32.
99. Sandström M, Karlsson MO, Ljungman P, Hassan Z, Jonsson EN, Nilsson C et al. Population pharmacokinetic analysis resulting in a tool for dose individualization of busulphan in bone marrow transplantation recipients. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28: 657–64.
100. Wallin JE, Friberg LE, Fasth A, Staats CE. Population pharmacokinetics of tacrolimus in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients: new initial dosage suggestions and a model-based dosage adjustment tool. *Ther Drug Monit* 2009; 31: 457–66.
101. Wallin JE, Friberg LE, Karlsson MO. A tool for neutrophil guided dose adaptation in chemotherapy. *Comput Methods Programs Biomed* 2009; 93: 283–91.
102. Hendrayana T, Kurth V, Krolop L, Kenny P, Hilger RA, Schmidt-Wolf, Ingo G H et al. Variability in fluorouracil exposure during continuous intravenous infusion. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2012; 50: 82–4.
103. EU Clinical Trials Register. A single arm study in metastatic colorectal cancer patients treated with pharmacokinetically (PK) dose adjusted weekly or biweekly 5-fluorouracil (5-FU) regimes. EudraCT number: 2011-003553-26. Stand: März 2012. Verfügbar unter: [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu), letzter Zugriff: Oktober 2014.
104. Ploylearmsaeng S. A Pilot Study to Identify Sources of Variability in 5-Fluorouracil Pharmacokinetics and Toxicity. Universität Bonn; Dissertation: 2007.
105. Mueller F, Büchel B, Köberle D, Schürch S, Pfister B, Krähenbühl S et al. Gender-specific elimination of continuous-infusional 5-fluorouracil in patients with gastrointestinal malignancies: results from a prospective population pharmacokinetic study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013; 71: 361–70.

106. Moritz B, Weigang-Köhler K, Sonnenschein U. Individualisierte Dosierung von 5-FU: Einarmige Studie bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom unter pharmakokinetisch angepasstem, ein- oder zweiwöchigem 5-Fluorouracil-Behandlungsschema. Poster: Personalized Medicine Convention Köln; 2012.
107. Büchel B, Rhyn P, Schürch S, Bühr C, Amstutz U, Largiadèr CR. LC-MS/MS method for simultaneous analysis of uracil, 5,6-dihydrouracil, 5-fluorouracil and 5-fluoro-5,6-dihydrouracil in human plasma for therapeutic drug monitoring and toxicity prediction in cancer patients. *Biomed Chromatogr* 2013; 27: 7–16.
108. My5-FU® Assay Produktinformation. Saladax Biomedical, Inc. Stand: 2012. Verfügbar unter: [www.saladax.com](http://www.saladax.com), letzter Zugriff: April 2015.
109. My5-FU® Probenstabilisator Kit. Saladax Biomedical, Inc. Stand: 2012. Verfügbar unter: [www.saladax.com](http://www.saladax.com), letzter Zugriff: April 2015.
110. Joerger M, Huitema ADR, van den Bongard DHJG, Schellens JHM, Beijnen JH. Quantitative effect of gender, age, liver function, and body size on the population pharmacokinetics of Paclitaxel in patients with solid tumors. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 2150–7.
111. Nederlands Trial Register. The relationship between the conversion and excretion of docetaxel and paclitaxel and variation in DNA. NTR-Nummer: NTR2311. Verfügbar unter: [www.trialregister.nl](http://www.trialregister.nl), letzter Zugriff: April 2015.
112. Sparreboom A, Bruijn P de, Nooter K, Loos WJ, Stoter G, Verweij J. Determination of paclitaxel in human plasma using single solvent extraction prior to isocratic reversed-phase high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1998; 705: 159–64.
113. Nieuweboer, Annemieke J M, Hu S, Gui C, Hagenbuch B, Ghobadi Moghaddam-Helmantel, Inge M, Gibson AA et al. Influence of drug formulation on OATP1B-mediated transport of paclitaxel. *Cancer Res* 2014; 74: 3137–45.
114. Engels FK, Mathot, Ron A A, Loos WJ, van Schaik, Ron H N, Verweij J. Influence of high-dose ketoconazole on the pharmacokinetics of docetaxel. *Cancer Biol Ther* 2006; 5: 833–9.
115. Boeckmann AJ, Sheiner LB, Beal SL. NONMEM Users Guide Part I-VIII (1989-2010). Ellicott City, MD, USA: Icon Development Solutions. 2010.

116. Lindbom L, Pihlgren P, Jonsson EN, Jonsson N. PsN-Toolkit--a collection of computer intensive statistical methods for non-linear mixed effect modeling using NONMEM. *Comput Methods Programs Biomed* 2005; 79: 241–57.
117. R Development Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2014. Verfügbar unter: <http://www.R-project.org>,
118. Jonsson EN, Karlsson MO. Xpose--an S-PLUS based population pharmacokinetic/pharmacodynamic model building aid for NONMEM. *Comput Methods Programs Biomed* 1999; 58: 51–64.
119. Owen JS, Fiedler-Kelly J. Introduction to population pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis with nonlinear mixed effects models. 1. Auflage. New Jersey: John Wiley & Sons; 2014.
120. Holford N. Modelling Likelihoods using NONMEM. University of Auckland. Stand: 2008. Verfügbar unter: [https://management.fmhs.auckland.ac.nz/sms/pharmacology/holford/teaching/pharmacometrics/\\_docs/modelling\\_likelihoods\\_using\\_NONMEM\\_VI.pdf](https://management.fmhs.auckland.ac.nz/sms/pharmacology/holford/teaching/pharmacometrics/_docs/modelling_likelihoods_using_NONMEM_VI.pdf)., letzter Zugriff: Dezember 2014.
121. Jonsson EN, Karlsson MO. Automated covariate model building within NONMEM. *Pharm Res* 1998; 15: 1463–8.
122. Karlsson M, Hooker A, Nordgren R, Harling K. Pearl-speaks-NONMEM. Stepwise covariate model building: SCM user guide. Stand: Mai 2014. Verfügbar unter: [psn.sourceforge.net/pdfiles/scm\\_userguide.pdf](http://psn.sourceforge.net/pdfiles/scm_userguide.pdf), letzter Zugriff: Dezember 2014.
123. US Department of Health and Human Services FDA, CDER, CVM. FDA Guidance for Industry - Population Pharmacokinetics. Stand: 1999. Verfügbar unter: [www.fda.gov](http://www.fda.gov), letzter Zugriff: Dezember 2014.
124. Savic RM, Karlsson MO. Importance of shrinkage in empirical bayes estimates for diagnostics: problems and solutions. *AAPS J* 2009; 11: 558–69.
125. Karlsson M, Hooker A, Nordgren R, Harling K. Pearl speaks NONMEM: Bootstrap user guide. Stand: Mai 2014. Verfügbar unter: [psn.sourceforge.net/pdfiles/bootstrap\\_userguide.pdf](http://psn.sourceforge.net/pdfiles/bootstrap_userguide.pdf), letzter Zugriff: Dezember 2014.
126. Hooker AC, Staatz CE, Karlsson MO. Conditional weighted residuals (CWRES): a model diagnostic for the FOCE method. *Pharm Res* 2007; 24: 2187–97.

127. Karlsson M, Hooker A, Nordgren R, Harling K. Pearl speaks NONMEM: VPC and NPC user guide. Stand: Mai 2014. Verfügbar unter: [psn.sourceforge.net/pdffdocs/vpc\\_npc\\_userguide.pdf](http://psn.sourceforge.net/pdffdocs/vpc_npc_userguide.pdf), letzter Zugriff: Dezember 2014.
128. Malothu N, Veldandi UK, Yellu NR, Yadala N, Devarakonda RK. Population pharmacokinetics of 5-Fluorouracil in Indian cancer patient population. *Asian J Pharm Clin Res* 2010; 3: 197–200.
129. Bressolle F, Joulia JM, Pinguet F, Ychou M, Astre C, Duffour J et al. Circadian rhythm of 5-fluorouracil population pharmacokinetics in patients with metastatic colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999; 44: 295–302.
130. Batey MA, Wright JG, Azzabi A, Newell DR, Lind MJ, Calvert AH et al. Population pharmacokinetics of adjuvant cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil (CMF). *Eur J Cancer* 2002; 38: 1081–9.
131. Etienne MC, Chatelut E, Pivot X, Lavit M, Pujol A, Canal P et al. Co-variables influencing 5-fluorouracil clearance during continuous venous infusion. A NONMEM analysis. *Eur J Cancer* 1998; 34: 92–7.
132. Mross K, Holländer N, Hauns B, Schumacher M, Maier-Lenz H. The pharmacokinetics of a 1-h paclitaxel infusion. *Cancer Chemother Parmacol* 2000; 45: 463–70.
133. Sheiner LB, Beal SL. Some suggestions for measuring predictive performance. *J Pharmacokinet Biopharm* 1981; 9: 503–12.
134. Tomz M, Wittenberg J, King G. Clarify: Software for Interpreting and Presenting Statistical Results. Stand: 2003. Verfügbar unter: <http://gking.harvard.edu/clarify>, letzter Zugriff: Dezember 2014.
135. Zelner BA. Using simulation to interpret results from logit, probit, and other nonlinear models. *Strat Mgmt J* 2009; 30: 1335–48.
136. Baille P, Bruno R, Schellens JH, Webster LK, Millward M, Verweij J et al. Optimal sampling strategies for bayesian estimation of docetaxel (Taxotere) clearance. *Clin Cancer Res* 1997; 3: 1535–8.
137. Bruno R, Vivier N, Vergniol JC, Phillips SL de, Montay G, Sheiner LB. A population pharmacokinetic model for docetaxel (Taxotere): model building and validation. *J Pharmacokinet Biopharm* 1996; 24: 153–72.

138. Sheiner LB, Beal S, Rosenberg B, Marathe VV. Forecasting individual pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1979; 26: 294–305.
139. Jelliffe RW, Schumitzky A, van Guilder M, Liu M, Hu L, Maire P et al. Individualizing drug dosage regimens: roles of population pharmacokinetic and dynamic models, Bayesian fitting, and adaptive control. *Ther Drug Monit* 1993; 15: 380–93.
140. Bochkanov S, Bystritsky V. ALGLIB: Alglib VBA Codes. Verfügbar unter: <http://www.alglib.net/>, letzter Zugriff: Dezember 2014.
141. Gramont A de, Bosset JF, Milan C, Rougier P, Bouché O, Etienne PL et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. *J Clin Oncol* 1997; 15: 808–15.
142. Köhne C, Wils J, Lorenz M, Schöffski P, Voigtmann R, Bokemeyer C et al. Randomized phase III study of high-dose fluorouracil given as a weekly 24-hour infusion with or without leucovorin versus bolus fluorouracil plus leucovorin in advanced colorectal cancer: European organization of Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40952. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3721–8.
143. Weh HJ, Wilke HJ, Dierlamm J, Klaassen U, Siegmund R, Illiger HJ et al. Weekly therapy with folinic acid (FA) and high-dose 5-fluorouracil (5-FU) 24-hour infusion in pretreated patients with metastatic colorectal carcinoma. A multicenter study by the Association of Medical Oncology of the German Cancer Society (AIO). *Ann Oncol* 1994; 5: 233–7.
144. Jacobs C, Lyman G, Velez-García E, Sridhar KS, Knight W, Hochster H et al. A phase III randomized study comparing cisplatin and fluorouracil as single agents and in combination for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 1992; 10: 257–63.
145. Forastiere AA, Metch B, Schuller DE, Ensley JF, Hutchins LF, Triozzi P et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1245–51.

146. Hussain M, Benedetti J, Smith RE, Rodriguez GI, Schuller D, Ensley J.  
Evaluation of 96-hour infusion fluorouracil plus cisplatin in combination with alpha interferon for patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study. *Cancer* 1995; 76: 1233–7.
147. Sandström M, Lindman H, Nygren P, Johansson M, Bergh J, Karlsson MO.  
Population analysis of the pharmacokinetics and the haematological toxicity of the fluorouracil-epirubicin-cyclophosphamide regimen in breast cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006; 58: 143–56.
148. Sandström M, Freijs A, Larsson R, Nygren P, Fjällskog ML, Bergh J et al. Lack of relationship between systemic exposure for the component drug of the fluorouracil, epirubicin, and 4-hydroxycyclophosphamide regimen in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1581–8.
149. Porta-Oltra B, Pérez-Ruixo JJ, Climente-Martí M, Merino-Sanjuán M, Almenar-Cubells D, Jiménez-Torres NV. Population pharmacokinetics of 5-fluorouracil in colorectal cancer patients. *J Oncol Pharm Pract* 2004; 10: 155–67.
150. Ychou M, Duffour J, Kramar A, Debrigode C, Gourgou S, Bressolle F et al.  
Individual 5-FU dose adaptation in metastatic colorectal cancer: results of a phase II study using a bimonthly pharmacokinetically intensified LV5FU2 regimen. *Cancer Chemother Pharmacol* 2003; 52: 282–90.
151. Fleming RA, Milano G, Thyss A, Etienne MC, Renée N, Schneider M et al.  
Correlation between dihydropyrimidine dehydrogenase activity in peripheral mononuclear cells and systemic clearance of fluorouracil in cancer patients. *Cancer Res* 1992; 52: 2899–902.
152. Grem JL, McAtee N, Steinberg SM, Hamilton JM, Murphy RF, Drake J et al. A phase I study of continuous infusion 5-fluorouracil plus calcium leucovorin in combination with N-(phosphonacetyl)-L-aspartate in metastatic gastrointestinal adenocarcinoma. *Cancer Res* 1993; 53: 4828–36.
153. Erlichman C, Fine S, Elhakim T. Plasma pharmacokinetics of 5-FU given by continuous infusion with allopurinol. *Cancer Treat Rep* 1986; 70: 903–4.
154. Fleming GF. Phase I and pharmacokinetic study of 24-hour infusion 5-fluorouracil and leucovorin in patients with organ dysfunction. *Ann Oncol* 2003; 14: 1142–7.

155. Fleming RA, Milano GA, Etienne MC, Renée N, Thyss A, Schneider M et al. No effect of dose, hepatic function, or nutritional status on 5-FU clearance following continuous (5-day), 5-FU infusion. *Br J Cancer* 1992; 66: 668–72.
156. Port RE, Daniel B, Ding RW, Herrmann R. Relative importance of dose, body surface area, sex, and age for 5-fluorouracil clearance. *Oncology* 1991; 48: 277–81.
157. Milano G, Etienne MC, Cassuto-Viguier E, Thyss A, Santini J, Frenay M et al. Influence of sex and age on fluorouracil clearance. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1171–5.
158. Young AM, Daryanani S, Kerr DJ. Can pharmacokinetic monitoring improve clinical use of fluorouracil? *Clin Pharmacokinet* 1999; 36: 391–8.
159. Boisdron-Celle M. Pharmacokinetic adaptation of 5-fluorouracil: where are we and where are we going? *Pharmacogenomics* 2012; 13: 1437–9.
160. Karlsson MO, Sheiner LB. The importance of modeling interoccasion variability in population pharmacokinetic analyses. *J Pharmacokinet Biopharm* 1993; 21: 735–50.
161. Di Paolo A, Danesi R, Vannozzi F, Falcone A, Mini E, Cionini L et al. Limited sampling model for the analysis of 5-fluorouracil pharmacokinetics in adjuvant chemotherapy for colorectal cancer. *Clinical Pharmacol Ther* 2002; 72: 627–37.
162. Gusella M, Ferrazzi E, Ferrari M, Padrini R. New limited sampling strategy for determining 5-fluorouracil area under the concentration-time curve after rapid intravenous bolus. *Ther Drug Monit* 2002; 24: 425–31.
163. Moore MJ, Bunting P, Yuan S, Thiessen JJ. Development and validation of a limited sampling strategy for 5-fluorouracil given by bolus intravenous administration. *Ther Drug Monit* 1993; 15: 394–9.
164. Port RE, Edler L, Herrmann R, Feldmann U. Pharmacokinetics of 5-fluorouracil after short systemic infusion: plasma level at the end of the distribution phase as an indicator of the total area under the plasma concentration-time curve. *Ther Drug Monit* 1991; 13: 96–102.
165. Capitain O, Asevoaia A, Boisdron-Celle M, Poirier A, Morel A, Gamelin E. Individual fluorouracil dose adjustment in FOLFOX based on pharmacokinetic follow-up compared with conventional body-area-surface dosing: a phase II, proof-of-concept study. *Clin Colorectal Cancer* 2012; 11: 263–7.



166. Huizing MT, Giaccone G, van Warmerdam, L J, Rosing H, Bakker PJ, Vermorken JB et al. Pharmacokinetics of paclitaxel and carboplatin in a dose-escalating and dose-sequencing study in patients with non-small-cell lung cancer. The European Cancer Centre. *J Clin Oncol* 1997; 15: 317–29.
167. Kelly K, Crowley J, Bunn PA, Presant CA, Grevstad PK, Moinpour CM et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3210–8.
168. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 92–8.
169. Ramalingam S, Blais N, Mazieres J, Reck M, Jones CM, Juhasz E et al. A Randomized, Double-Blind, Phase 2 Trial of Veliparib (ABT-888) With Carboplatin and Paclitaxel in Previously Untreated Metastatic or Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol* 2014; 90: S4.
170. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2542–50.
171. de Jonge, Milly E, van den Bongard, H J G Desirée, Huitema, Alwin D R, Mathôt, Ron A A, Rosing H, Baas P et al. Bayesian pharmacokinetically guided dosing of paclitaxel in patients with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 2237–44.
172. Bristol Myer Squibb. Kanadische Produktmonographie Taxol®. Stand: Februar 2010. Verfügbar unter: [www.bmscanada.ca](http://www.bmscanada.ca), letzter Zugriff: März 2015.
173. Minami H, Sasaki Y, Watanabe T, Ogawa M. Pharmacodynamic modeling of the entire time course of leukopenia after a 3-hour infusion of paclitaxel. *Jpn J Cancer Res* 2001; 92: 231–8.
174. Kloft C, Wallin J, Henningsson A, Chatelut E, Karlsson MO. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic model for neutropenia with patient subgroup identification: comparison across anticancer drugs. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 5481–90.
175. Joerger M. Covariate pharmacokinetic model building in oncology and its potential clinical relevance. *AAPS J* 2012; 14: 119–32.

176. Wählby U, Jonsson EN, Karlsson MO. Assessment of actual significance levels for covariate effects in NONMEM. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2001; 28: 231–52.
177. Duffull SB, Wright, Daniel F B, Winter HR. Interpreting population pharmacokinetic-pharmacodynamic analyses - a clinical viewpoint. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 71: 807–14.
178. European Medicines Agency. Guideline on reporting the results of population pharmacokinetic analyses. Verfügbar unter: [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu), letzter Zugriff: März 2015.
179. Johansson ÅM, Karlsson MO. Multiple imputation of missing covariates in NONMEM and evaluation of the method's sensitivity to  $\eta$ -shrinkage. *AAPS J* 2013; 15: 1035–42.
180. Johansson ÅM, Karlsson MO. Comparison of methods for handling missing covariate data. *AAPS J* 2013; 15: 1232–41.
181. Wu H, Wu L. A multiple imputation method for missing covariates in non-linear mixed-effects models with application to HIV dynamics. *Stat Med* 2001; 20: 1755–69.
182. Park SB, Goldstein D, Krishnan AV, Lin CS, Friedlander ML, Cassidy J et al. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: a critical analysis. *CA Cancer J Clin* 2013; 63: 419–37.
183. Wolf S, Barton D, Kottschade L, Grothey A, Loprinzi C. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: prevention and treatment strategies. *Eur J Cancer* 2008; 44: 1507–15.
184. van Zuylen L, Verweij J, Sparreboom A. Role of formulation vehicles in taxane pharmacology. *Invest New Drugs* 2001; 19: 125–41.
185. van Zuylen L, Gianni L, Verweij J, Mross K, Brouwer E, Loos WJ et al. Interrelationships of paclitaxel disposition, infusion duration and cremophor EL kinetics in cancer patients. *Anticancer Drugs* 2000; 11: 331–7.
186. van Tellingen O, Huizing MT, Panday VR, Schellens JH, Nooijen WJ, Beijnen JH. Cremophor EL causes (pseudo-) non-linear pharmacokinetics of paclitaxel in patients. *Br J Cancer* 1999; 81: 330–5.

187. Henningsson A, Karlsson MO, Viganò L, Gianni L, Verweij J, Sparreboom A. Mechanism-based pharmacokinetic model for paclitaxel. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4065–73.
188. Henningsson A, Sparreboom A, Sandström M, Freijs A, Larsson R, Bergh J et al. Population pharmacokinetic modelling of unbound and total plasma concentrations of paclitaxel in cancer patients. *Eur J Cancer* 2003; 39: 1105–14.
189. Budd GT, Barlow WE, Moore HCF, Hobday TJ, Stewart JA, Isaacs C et al. Comparison of two schedules of paclitaxel as adjuvant therapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2013: ASCO Annual Meeting, Abstractnummer CRA10008.
190. Woo MH, Relling MV, Sonnichsen DS, Rivera GK, Pratt CB, Pui CH et al. Phase I targeted systemic exposure study of paclitaxel in children with refractory acute leukemias. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 543–9.
191. Joerger M, Huitema A, Huizing MT, Willemse P, Graeff A de, Rosing H et al. Safety and pharmacology of paclitaxel in patients with impaired liver function: a population pharmacokinetic-pharmacodynamic study. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64: 622–33.
192. van Hagen P, Hulshof, M C C M, van Lanschot, J J B, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen, M I, Wijnhoven, B P L et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2074–84.
193. Pignata S, Scambia G, Katsaros D, Gallo C, Pujade-Lauraine E, Placido S de et al. Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 396–405.
194. Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, Isonishi S, Jobo T, Aoki D et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1331–8.
195. Katsumata N, Yasuda M, Isonishi S, Takahashi F, Michimae H, Kimura E et al. Long-term results of dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016): a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1020–6.

196. Chan J, Brady M, Penson R, Monk B, Boente M, Walker J et al. Phase III trial of every-3-weeks paclitaxel vs. dose-dense weekly paclitaxel with carboplatin +/- bevacizumab in epithelial ovarian, peritoneal, fallopian tube cancer: GOG 262 (NCT01167712). Oral presentation 18th International Meeting of the European Society of Gynecological Oncology, Liverpool, UK. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23: Suppl 1.
197. Dansirikul C, Choi M, Duffull SB. Estimation of pharmacokinetic parameters from non-compartmental variables using Microsoft Excel. *Comput Biol Med* 2005; 35: 389–403.
198. McCoy AT, Bartels MJ, Rick DL, Saghir SA. TK Modeler version 1.0, a Microsoft® Excel®-based modeling software for the prediction of diurnal blood/plasma concentration for toxicokinetic use. *Regul Toxicol Pharmacol* 2012; 63: 333–43.
199. Meineke I, Brockmöller J. Simulation of complex pharmacokinetic models in Microsoft Excel. *Comput Methods Programs Biomed* 2007; 88: 239–45.
200. Walther JL, Bartlett DW, Chew W, Robertson CR, Hostetter TH, Meyer TW. Downloadable computer models for renal replacement therapy. *Kidney Int* 2006; 69: 1056–63.
201. Zhang Y, Huo M, Zhou J, Xie S. PKSolver: An add-in program for pharmacokinetic and pharmacodynamic data analysis in Microsoft Excel. *Comput Methods Programs Biomed* 2010; 99: 306–14.
202. Haddad S, Pelekis M, Krishnan K. A methodology for solving physiologically based pharmacokinetic models without the use of simulation softwares. *Toxicol Lett* 1996; 85: 113–26.
203. Jongeneelen FJ, Berge WF ten. A generic, cross-chemical predictive PBTK model with multiple entry routes running as application in MS Excel; design of the model and comparison of predictions with experimental results. *Ann Occup Hyg* 2011; 55: 841–64.
204. Salinger DH, McCune JS, Ren AG, Shen DD, Slattery JT, Phillips B et al. Real-time dose adjustment of cyclophosphamide in a preparative regimen for hematopoietic cell transplant: a Bayesian pharmacokinetic approach. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 4888–98.

205. Wu G. Calculating predictive performance: a user's note. *Pharmacol Res* 1995; 31: 393–9.
206. Bustad A, Terziivanov D, Leary R, Port R, Schumitzky A, Jelliffe R. Parametric and nonparametric population methods: their comparative performance in analysing a clinical dataset and two Monte Carlo simulation studies. *Clin Pharmacokinet* 2006; 45: 365–83.
207. Leary R, Jelliffe R, Schumitzky A et al. A unified parametric/nonparametric approach to population PK/PD modeling. Annual Meeting of the Population Approach Group in Europe, Paris, France, 2002.
208. Jelliffe R, Bayard D, Milman M, van Guilder M, Schumitzky A. Achieving target goals most precisely using nonparametric compartmental models and "multiple model" design of dosage regimens. *Ther Drug Monit* 2000; 22: 346–53.



## Appendix

### Appendix 1 – Fluorouracil

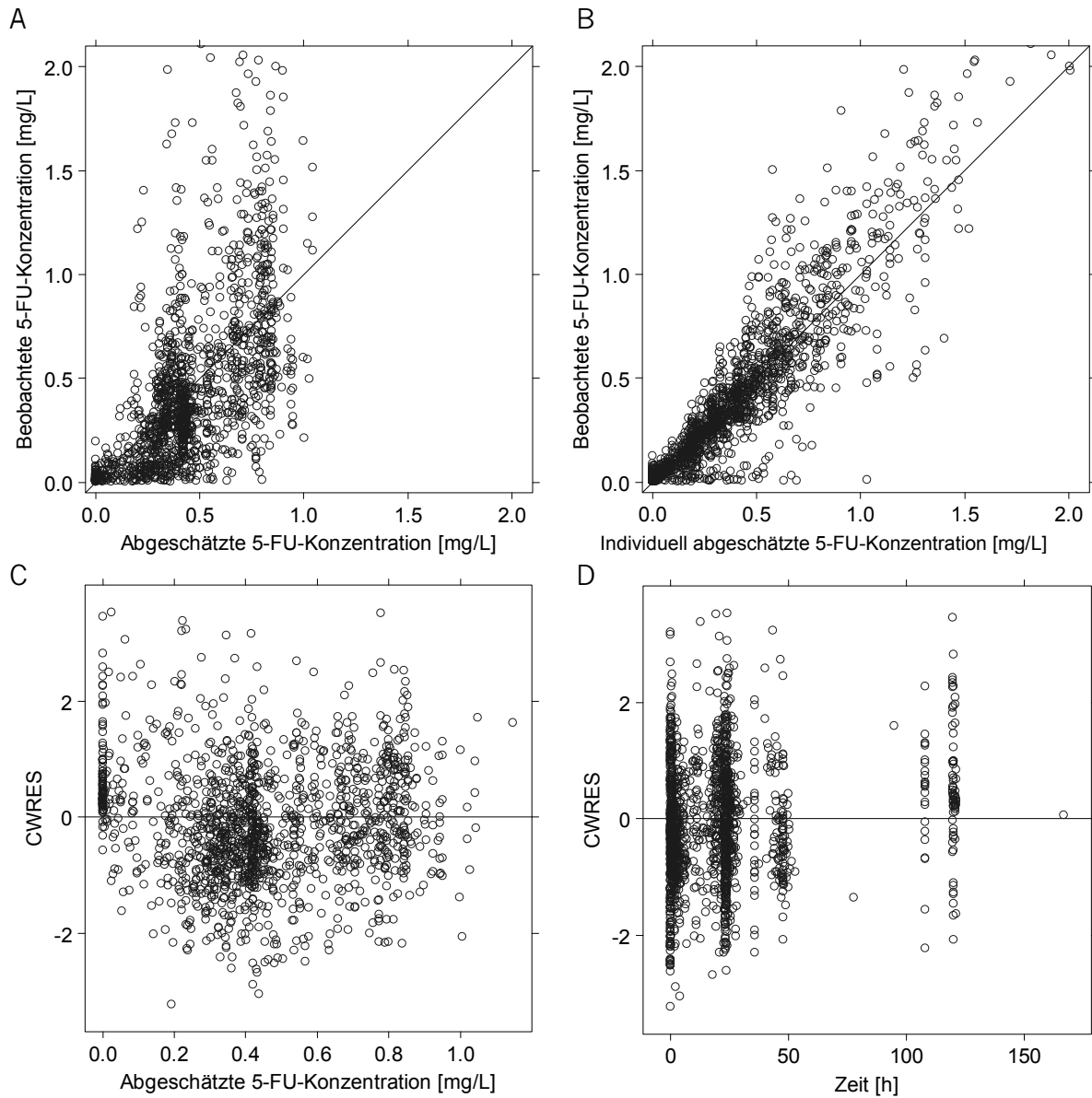
#### Pharmakokinetisches Modell von Fluorouracil

Wichtige Schritte der Modellentwicklung von Fluorouracil

Modell	IIV	IOV	Fehlermodell der Restvariabilität	Parameter (f/z)	OFV
Strukturmodell					
1-KMT	-	-	kombiniert	2/2	-2150,73
2-KMT	-	-	kombiniert	4/2	-2150,85
Statistikmodell					
1-KMT	CL	-	kombiniert	2/3	-3562,58
1-KMT	CL, V	-	kombiniert	2/4	-3747,95
1-KMT	CL, V, IIV auf Restvariabilität	-	kombiniert	2/5	-3818,16
1-KMT	CL, V	-	Kombiniert:HPLC, LC-MS/MS; proportional: Immunoassay	2/5	-3777,56
1-KMT	CL, V, IIV auf Restvariabilität	CL	kombiniert	2/6	-3925,17
Kovariatenmodell					
1-KMT KOF auf CL	CL, V, IIV auf Restvariabilität	CL	kombiniert	3/6	-3935,72

CL: Clearance; f: feststehende Effekte; IIV: interindividuelle Variabilität; KMT: Kompartiment; KOF: Körperoberfläche; OFV: Wert der Objektiven Funktion; V: Verteilungsvolumen des zentralen Kompartiments; z: zufällige Effekte

Graphiken zur Beschreibung der Anpassungsgüte des pharmakokinetischen Modells für Fluorouracil



Beobachtete 5-FU-Plasmakonzentrationen (ohne Bolusgaben) ( $\circ$ ) gegen (A) die abgeschätzten 5-FU-Plasmakonzentrationen (PRED) und (B) gegen die individuell abgeschätzten 5-FU-Plasmakonzentrationen (IPRED) sowie konditionell gewichtete Residuen (CWRES) gegen (C) die abgeschätzten 5-FU-Plasmakonzentrationen und (D) gegen die Zeit.



## NONMEM®-Code des pharmakokinetischen Modells für Fluorouracil

```

$PROBLEM 5-FU PK-Modell
$INPUT ID CYC TIME AMT RATE DV MDV EVID BSA SEX AGE ASY REGIMEN
$DATA 5FU_clearedData_MJ.csv

$SUBROUTINES ADVAN1 TRANS2

$PK
; Einfluss der Kovariate Körperoberfläche auf die CL
CLBSA = (1 + THETA(5)*(BSA - 1.87))
CLCOV=CLBSA

;IOV
CYC1=0
CYC2=0
CYC3=0
CYC4=0
IF(CYC.EQ.1) CYC1=1
IF(CYC.EQ.2) CYC2=1
IF(CYC.EQ.3) CYC3=1
IF(CYC.EQ.4) CYC4=1
IOV=CYC1*ETA(4)+CYC2*ETA(5)+CYC3*ETA(6)+CYC4*ETA(7)

;Strukturmodell
TVCL = CLCOV*THETA(1)
CL = TVCL * EXP(ETA(1)+IOV)
TVV=THETA(2)
V = TVV*EXP(ETA(2))
S1 = V
AUC = AMT/CL

$ERROR
IPRED = F
DEL = 0
W = SQRT((THETA(3)*IPRED)**2+THETA(4)**2) ; kombiniertes Fehlermodell
Y = IPRED+W*EPS(1)*EXP(ETA(3)) ; IIV auf den Restvariabilität
IF(W.EQ.0) DEL = 0.0001
IRES = DV-IPRED
IWRES = IRES/(W+DEL)

$THETA
(0,233) ; Clearance
(0,46.1) ; Verteilungsvolumen
(0,0.332) ; proportionaler Restfehler
(0,0.0224) ; additive Restfehler
(0.691) ; Körperoberfläche als Kovariate auf die Clearance

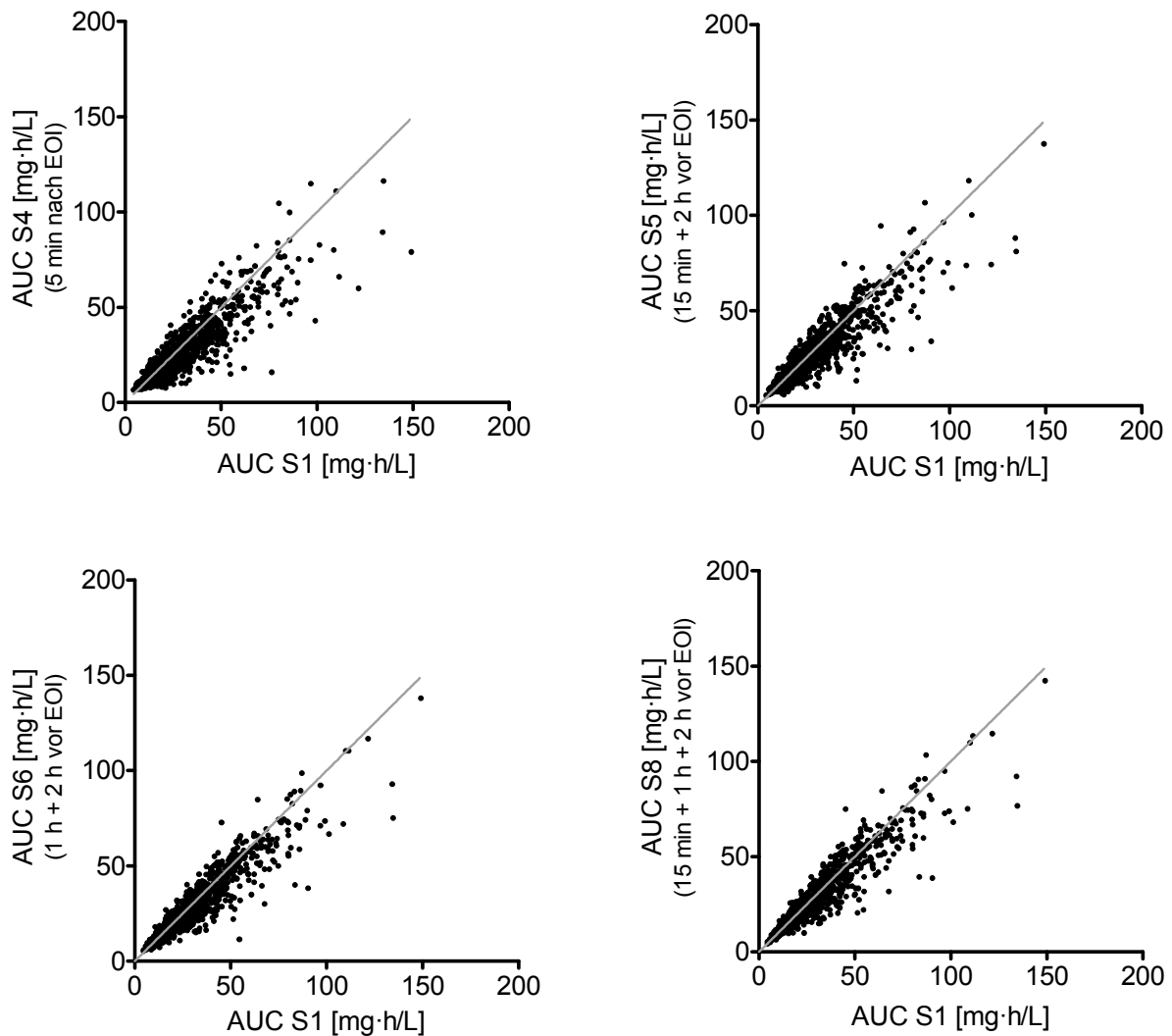
$OMEGA
0.184 ; IIV auf Clearance
0.261 ; IIV auf Verteilungsvolumen
0.0539 ; residual error
$OMEGA BLOCK(1)
0.036 ; IOV auf Zyklus 1
$OMEGA BLOCK(1) SAME ; IOV auf Zyklus 2
$OMEGA BLOCK(1) SAME ; IOV auf Zyklus 3
$OMEGA BLOCK(1) SAME ; IOV auf Zyklus 4

$SIGMA 1 FIX

$EST METHOD=1 INTER MAXEVAL=99999 NOABORT SIG=3 PRINT=1 POSTHOC
$COV UNCONDITIONAL SLOW MATRIX=S

```

## Optimierung der Probenentnahmezeitpunkte für ein TDM



Individuelle AUC (•) von Fluorouracil nach Anwendung der reduzierten Probenentnahmeschemata S4 (A), S5 (B), S6 (C) und S8 (D) gegen die AUC-Werte nach Anwendung des umfangreichen Probenentnahmeschemas S1. Die graue Linie stellt die Winkelhalbierende dar.

AUC: Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve; EOI: Ende der Infusion

## Appendix 2 – 3-Wöchentliche Paclitaxelgabe

### Optimierung der Probenentnahmezeitpunkte für neutrophile Granulozyten

Anteil der Patienten [%] für unterschiedliche Zeitpunkte des Auftretens des abgeschätzten ANC<sub>d15</sub>-Nadirs nach Gabe der Paclitaxelinfusion für Zyklus 1-6 (C1-6).

	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C1-6
Anzahl der Patienten	106	103	73	66	42	28	418
Tag des Nadirs nach der Paclitaxelinfusion	Anteil der Patienten [%]						
7	1,9	-	2,7	-	7,1	3,6	1,9
8	2,8	2,9	4,1	3,0	4,8	7,1	3,6
9	7,5	3,9	5,5	3,0	-	-	4,3
10	4,7	2,9	6,9	4,6	4,8	3,6	4,6
11	14,2	6,8	1,4	12,1	7,1	7,1	8,6
12	25,5	23,3	30,1	25,8	16,7	28,6	25,1
13	34,9	46,6	34,2	43,9	45,2	42,9	40,7
14	8,5	13,6	15,1	7,6	11,9	7,1	11,0
15	-	-	-	-	2,4	-	0,2

Anteil der Patienten mit übereinstimmender Dosisempfehlung für die abgeschätzten ANC<sub>d15</sub> und ANC-Nadir-Werte im Vergleich zur beobachteten ANC<sub>d15</sub> für Zyklus 1-6 (C1-6) getrennt.

	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C1-6
Anzahl der Patienten	106	103	73	66	42	28	418
	Anteil der Patienten mit übereinstimmender Dosisempfehlung [%]						
ANC <sub>d15</sub> abgeschätzt	100	100	100	98,6	100	100	99,8
ANC-Nadir abgeschätzt	96,2	93,2	89,0	90,9	90,5	89,3	92,3

### Einfluss der Kovariaten auf die Abschätzung von $T_{c>0,05\mu M}$

Vorhersagevermögen des pharmakokinetischen Modells von Paclitaxel ohne Kovariaten für die Paclitaxel- $T_{c>0,05\mu M}$  getrennt nach Chemotherapiezyklen. Der Bias ist angegeben als mittlerer (MPE) und relativer mittlerer Vorhersagefehler (rel. MPE), die Präzision als Wurzel aus dem mittleren Quadrat des Vorhersagefehlers (RMSE) und des relativen RMSE.

	n	Median $T_{c>0,05\mu M}$ [h]	5 % Perzentil [h]	95 % Perzentil [h]	r	MPE [h]	Rel. MPE [%]	RMSE [h]	Rel. RMSE [%]
+Kov Zyklus 1	136	28,9	17,0	39,7	0,9682	1,4	4,0	2,7	7,7
-Kov Zyklus 1		30,2	17,2	45,5					
+Kov Zyklus 2	118	26,7	19,4	35,4	0,9602	1,2	4,0	2,0	6,6
-Kov Zyklus 2		28,2	19,8	38,6					
+Kov Zyklus 3	82	25,6	18,9	32,2	0,9390	1,2	4,6	2,1	7,8
-Kov Zyklus 3		26,1	19,4	34,8					
+Kov Zyklus 4	78	24,6	18,7	30,9	0,8664	0,8	3,5	2,1	7,9
-Kov Zyklus 4		26,0	18,6	32,1					
+Kov Zyklus 5	44	25,7	19,3	36,4	0,9325	0,2	1,4	2,0	6,6
-Kov Zyklus 5		25,7	18,5	35,4					
+Kov Zyklus 6	38	25,1	16,2	32,5	0,9330	0,2	1,2	1,8	6,7
-Kov Zyklus 6		25,7	16,9	30,9					

-Kov:  $T_{c>0,05\mu M}$  Abschätzung ohne Kovariaten; +Kov:  $T_{c>0,05\mu M}$  Abschätzung mit Kovariaten, n: Anzahl der Beobachtungen; r: Spearman-Korrelationskoeffizient ( $p<0,0001$ );  $T_{c>0,05\mu M}$ : Zeit über einer Paclitaxelkonzentration von  $0,05 \mu M$

## Appendix 3 – Wöchentliche Paclitaxelgabe

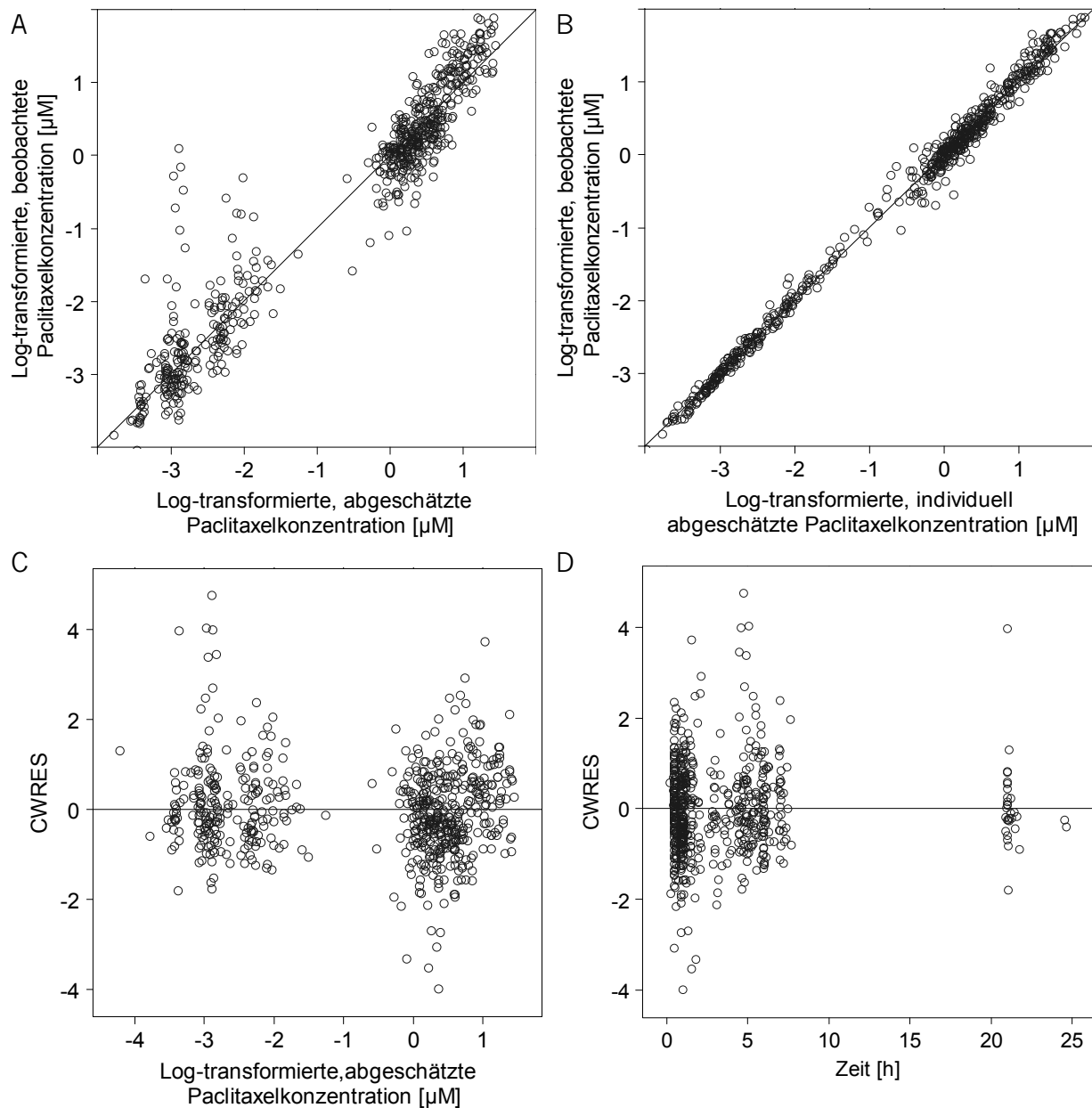
### Pharmakokinetisches Modell der wöchentlichen Paclitaxelgabe

Wichtige Schritte der Modellentwicklung von Paclitaxel

Modell	IIV	Fehlermodell der Restvariabilität	Parameter (f/z)	OFV
Strukturmodell				
2-KMT	-	proportional	4/1	-325,23
3-KMT	-	proportional	8/1	-384,14
Statistikmodell				
3-KMT	$V_2$	proportional	8/2	-536,73
3-KMT	$V_2, Q$	proportional	8/3	-564,42
3-KMT	$V_2, Q, VM_{EL}$	proportional	8/4	-578,50
3-KMT	$V_2, Q, VM_{EL}, V_1$	proportional	8/5	-620,42
Kovariatenmodell				
3-KMT	$V_1, V_2, VM_{EL}, Q$	proportional	9/5	-644,71
KOF auf $VM_{EL}$				

*f: feststehende Effekte; IIV: interindividuelle Variabilität; KMT: Kompartiment; KOF: Körperoberfläche; OFV: Wert der Objektiven Funktion; Q: interkompartimentelle Clearance zwischen zentralem und zweitem peripheren Kompartiment;  $V_1$ : Verteilungsvolumen des zentralen Kompartiments;  $V_2$ : Verteilungsvolumen des zweiten peripheren Kompartiments;  $VM_{EL}$ : maximale Eliminationsgeschwindigkeit; z: zufällige Effekte*

Graphiken zur Beschreibung der Anpassungsgüte des pharmakokinetischen Modells für Paclitaxel



Log-transformierte, beobachtete Paclitaxelplasmakonzentrationen ( $\circ$ ) gegen (A) die log-transformierten, abgeschätzten Paclitaxelplasmakonzentrationen (PRED) und (B) gegen die log-transformierten, individuell abgeschätzten Paclitaxelplasmakonzentrationen (IPRED) sowie konditionell gewichtete Residuen (CWRES) gegen (C) die log-transformierten, abgeschätzten Paclitaxelplasmakonzentrationen und (D) gegen die Zeit.

## NONMEM®-Code des pharmakokinetischen Modells der wöchentlichen Paclitaxelgabe

```

$PROBLEM      Paclitaxel_1h
$INPUT        ID TIME AMT RATE DV CMT MDV EVID BSA SEX AGE SCHEDULE
;-----
; Dosis [µmol]
; Infusionsrate [µmol/h]
; Konzentration als Ln(Konzentration[µM])
; Zeit [h]
; Körperoberfläche [m²]
; Alter [Jahre]
; SCHEDULE 0 = 3-h Infusion
;           1 = 1-h Infusion
; SEX 0 = weiblich
;       1 = männlich
;-----
$DATA AllDutch_final.csv

$SUBROUTINE ADVAN6 TOL=4

$MODEL
COMP= (CENTRAL, DEFDOSE)
COMP= (PER1)
COMP= (PER2)
COMP= (DUM)                ; Dummy-Kompartiment zur Berechnung des Tc>0,05µM

$PK
"FIRST
" COMMON/PRCOMG/IDUM1, IDUM2, IMAX, IDUM4, IDUM5
" INTEGER IDUM1, IDUM2, IMAX, IDUM4, IDUM5
" IMAX=100000

TVV1=THETA(1)
V1=TVV1*EXP(ETA(1))
TVKM1=THETA(2)
KM1=TVKM1*EXP(ETA(2))
TVVM1 = THETA(3) * (BSA/1.9) **THETA(9)
VM1=TVVM1*EXP(ETA(3))
TVKM2=THETA(4)
KM2=TVKM2*EXP(ETA(4))
TVVM2=THETA(5)
VM2=TVVM2*EXP(ETA(5))
TVK21=THETA(6)
K21=TVK21*EXP(ETA(6))
TVV3=THETA(7)
V3=TVV3*EXP(ETA(7))
TVQ=THETA(8)
Q=TVQ*EXP(ETA(8))
K13=Q/V1
K31=Q/V3

S1=V1
S3=V3

$DES
C1=A(1)/S1
DADT(1)=-C1*VM1/(KM1+C1)+K21*A(2)-C1*VM2/(KM2+C1)+K31*A(3)-K13*A(1)
DADT(2)=C1*VM2/(KM2+C1)-K21*A(2)
DADT(3)=K13*A(1)-K31*A(3)

SLOP=0

```

```
IF (C1.GE.0.05) SLOP=1
DADT(4)=SLOP
THR=A(4)
```

### **\$ERROR**

```
IF (F.GT.0) IPRED=LOG(F)
Y=IPRED+EPS(1)
Y=LOG(F)+EPS(1)
W=LOG(F)
IRES=DV-IPRED
IWRES=IRES/W
```

### **\$THETA**

```
(0, 32.1) ; V1: Verteilungsvolumen des zentralen Kompartiments
(0, 0.174) ; KM1: Plasmakonzentration  $KM_{EL}$  bei halbmaximalem  $VM_{EL}$ 
(0, 14.5) ; VM1: maximale Eliminationsgeschwindigkeit  $VM_{EL}$ 
(0, 2.48) ; KM2: Plasmakonzentration  $KM_{TR}$  bei halbmaximalem  $VM_{TR}$ 
(0, 42) ; VM2: maximale Transportgeschwindigkeit  $VM_{TR}$  vom zentralen zum
; ersten peripheren Kompartiment
(0, 0.327) ; K21: Geschwindigkeitskonstante der Verteilung vom ersten
; peripheren zum zentralen Kompartiment
(0, 723) ; V3: Verteilungsvolumen des zweiten peripheren Kompartiments
(0, 28.1) ; Q: interkompartimentelle Clearance zwischen zentralem und
; zweitem peripheren Kompartiment
1.05 ; Kovariate BSA auf VM1
```

```
$OMEGA 0.115 ; IIV V1
$OMEGA 0 FIX ; IIV KM1
$OMEGA 0.0693 ; IIV VM1
$OMEGA 0 FIX ; IIV KM2
$OMEGA 0 FIX ; IIV VM2
$OMEGA 0 FIX ; IIV K21
$OMEGA 0.042 ; IIV V3
$OMEGA 0.383 ; IIV Q
```

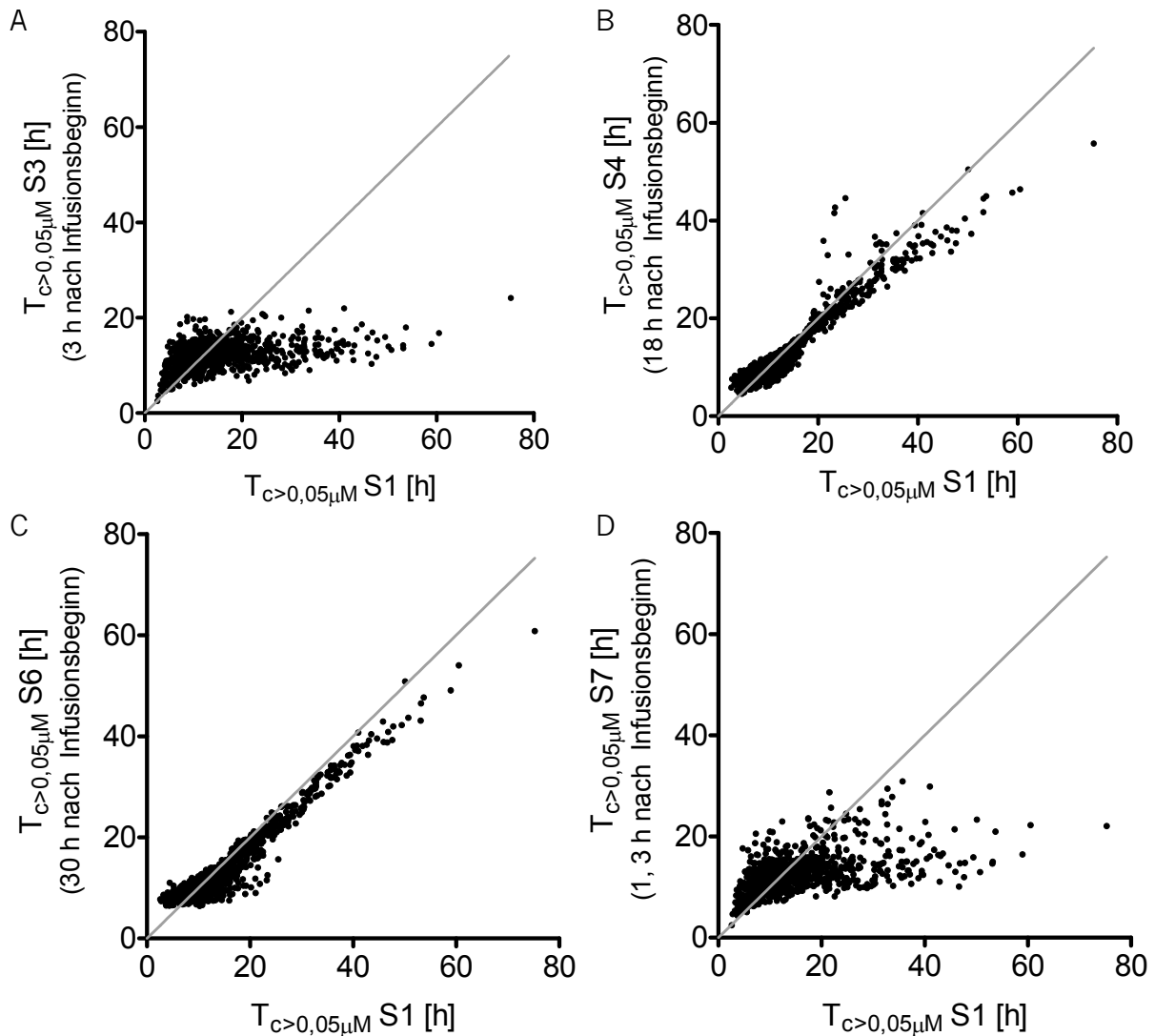
```
$SIGMA 0.0397 ; proportionaler Fehler
```

```
$ESTIMATION METHOD=1 INTER MAXEVAL=4000 NOABORT SIG=2 PRINT=1
```

```
$COVARIANCE UNCONDITIONAL SLOW MATRIX=S
```



## Optimierung des Probenentnahmezeitpunkts für ein TDM bei wöchentlicher Paclitaxelgabe



Individuelle  $T_{c>0,05\mu\text{M}}$  (•) von Paclitaxel nach Anwendung der reduzierten Probenentnahmeschemata S3 (A), S4 (B), S6 (C) und S7 (D) gegen die  $T_{c>0,05\mu\text{M}}$ -Werte nach Anwendung des umfangreichen Probenentnahmeschemas S1. Die graue Linie stellt die Winkelhalbierende dar.

$T_{c>0,05\mu\text{M}}$ : Zeit über einer Paclitaxelkonzentration von  $0,05 \mu\text{M}$

## Appendix 4 – Excel® Dosierungsrechner

Alglib-VBA-Code des Excel®-Dosierungsrechners von Paclitaxel zum Lösen von Differentialgleichungen

### Option Explicit

```

'Copyright 2009 by Sergey Bochkhanov (ALGLIB project).
'
'>>> SOURCE LICENSE >>>
'This program is free software; you can redistribute it and/or modify
'it under the terms of the GNU General Public License as published by
'the Free Software Foundation (www.fsf.org); either version 2 of the
'License, or (at your option) any later version.
'
'This program is distributed in the hope that it will be useful,
'but WITHOUT ANY WARRANTY; without even the implied warranty of
'MERCHANTABILITY or FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE. See the
'GNU General Public License for more details.
'
'A copy of the GNU General Public License is available at
'http://www.fsf.org/licensing/licenses
'
'>>> END OF LICENSE >>>
'
'Data types
Public Type ODESolverState
    N As Long
    M As Long
    XScale As Double
    H As Double
    Eps As Double
    FracEps As Boolean
    YC() As Double
    EScale() As Double
    XG() As Double
    SolverType As Long
    X As Double
    Y() As Double
    DY() As Double
    YTbl() As Double
    RepTerminationType As Long
    RepNFEV As Long
    YN() As Double
    YNS() As Double
    RKA() As Double
    RKC() As Double
    RKCS() As Double
    RKB() As Double
    RKK() As Double
    RState As RCommState
End Type

Public Type ODESolverReport
    NFEV As Long
    TerminationType As Long
End Type

'Global constants
Private Const ODESolverMaxGrow As Double = 3#
Private Const ODESolverMaxShrink As Double = 10#

```

```

'Routines
'
'Cash-Karp adaptive ODE solver.
'
'This subroutine solves ODE  $Y'=f(Y,x)$  with initial conditions  $Y(x_s)=Y_s$ 
'(here Y may be single variable or vector of N variables).
'
'INPUT PARAMETERS:
'  Y      - initial conditions, array[0..N-1].
'           contains values of Y[] at X[0]
'  N      - system size
'  X      - points at which Y should be tabulated, array[0..M-1]
'           integrations starts at X[0], ends at X[M-1], intermediate
'           values at X[i] are returned too.
'           SHOULD BE ORDERED BY ASCENDING OR BY DESCENDING!!!!
'  M      - number of intermediate points + first point + last point:
'           * M>2 means that you need both Y(X[M-1]) and M-2 values at
'             intermediate points
'           * M=2 means that you want just to integrate from X[0] to
'             X[1] and don't interested in intermediate values.
'           * M=1 means that you don't want to integrate :)
'             it is degenerate case, but it will be handled correctly.
'           * M<1 means error
'  Eps     - tolerance (absolute/relative error on each step will be
'             less than Eps). When passing:
'           * Eps>0, it means desired ABSOLUTE error
'           * Eps<0, it means desired RELATIVE error. Relative errors
'             are calculated with respect to maximum values of Y seen
'             so far. Be careful to use this criterion when starting
'             from Y[] that are close to zero.
'  H      - initial step length, it will be adjusted automatically
'             after the first step. If H=0, step will be selected
'             automatically (usually it will be equal to 0.001 of
'             min(x[i]-x[j])).
'
'OUTPUT PARAMETERS
'  State   - structure which stores algorithm state between subsequent
'             calls of OdeSolverIteration. Used for reverse
communication.
'           This structure should be passed to the OdeSolverIteration
'             subroutine.
'
'SEE ALSO
'  AutoGKSmoothW, AutoGKSingular, AutoGKIteration, AutoGKResults.
',,
'  -- ALGLIB --
'  Copyright 01.09.2009 by Bochkanov Sergey
'
Public Sub ODESolverRKCK(ByRef Y() As Double, _
    ByVal N As Long, _
    ByRef X() As Double, _
    ByVal M As Long, _
    ByVal Eps As Double, _
    ByVal H As Double, _
    ByRef State As ODESolverState)

    Call ODESolverInit(0#, Y, N, X, M, Eps, H, State)
End Sub

'One iteration of ODE solver.
'
'Called after inialization of State structure with OdeSolverXXX subroutine.

```

```

'See HTML docs for examples.
'
'INPUT PARAMETERS:
'    State - structure which stores algorithm state between subsequent
'            calls and which is used for reverse communication. Must be
'            initialized with OdeSolverXXX() call first.
'
'If subroutine returned False, algorithm have finished its work.
'If subroutine returned True, then user should:
'* calculate F(State.X, State.Y)
'* store it in State.DY
'Here State.X is real, State.Y and State.DY are arrays[0..N-1] of reals.
'
' -- ALGLIB --
'    Copyright 01.09.2009 by Bochkanov Sergey
'.....
Public Function ODESolverIteration(ByRef State As ODESolverState) As
Boolean
    Dim Result As Boolean
    Dim N As Long
    Dim M As Long
    Dim i As Long
    Dim j As Long
    Dim K As Long
    Dim XC As Double
    Dim V As Double
    Dim H As Double
    Dim H2 As Double
    Dim GridPoint As Boolean
    Dim Err As Double
    Dim MaxGrowPow As Double
    Dim KLimit As Long
    Dim i_ As Long

    '
    ' Reverse communication preparations
    ' I know it looks ugly, but it works the same way
    ' anywhere from C++ to Python.
    '
    ' This code initializes locals by:
    ' * random values determined during code
    '   generation - on first subroutine call
    ' * values from previous call - on subsequent calls
    '
    If State.RState.Stage >= 0# Then
        N = State.RState.IA(0#)
        M = State.RState.IA(1#)
        i = State.RState.IA(2#)
        j = State.RState.IA(3#)
        K = State.RState.IA(4#)
        KLimit = State.RState.IA(5#)
        GridPoint = State.RState.BA(0#)
        XC = State.RState.RA(0#)
        V = State.RState.RA(1#)
        H = State.RState.RA(2#)
        H2 = State.RState.RA(3#)
        Err = State.RState.RA(4#)
        MaxGrowPow = State.RState.RA(5#)
    Else
        N = -983#
        M = -989#
        i = -834#
        j = 900#
    End If
End Function

```

```

    K = -287#
    KLimit = 364#
    GridPoint = False
    XC = -338#
    V = -686#
    H = 912#
    H2 = 585#
    Err = 497#
    MaxGrowPow = -271#
End If
If State.RState.Stage = 0# Then
    GoTo lbl_0
End If
'
' Routine body
'
' prepare
'
If State.RepTerminationType <> 0# Then
    Result = False
    ODESolverIteration = Result
    Exit Function
End If
N = State.N
M = State.M
H = State.H
ReDim State.Y(0 To N - 1)
ReDim State.DY(0 To N - 1)
MaxGrowPow = Power(ODESolverMaxGrow, 5#)
State.RepNFEV = 0#

' some preliminary checks for internal errors
' after this we assume that H>0 and M>1
'
' choose solver
'
If State.SolverType <> 0# Then
    GoTo lbl_1
End If
'
' Cash-Karp solver
' Prepare coefficients table.
' Check it for errors
'
ReDim State.RKA(0 To 6# - 1)
State.RKA(0#) = 0#
State.RKA(1#) = 1# / 5#
State.RKA(2#) = 3# / 10#
State.RKA(3#) = 3# / 5#
State.RKA(4#) = 1#
State.RKA(5#) = 7# / 8#
ReDim State.RKB(0 To 6# - 1, 0 To 5# - 1)
State.RKB(1#, 0#) = 1# / 5#
State.RKB(2#, 0#) = 3# / 40#
State.RKB(2#, 1#) = 9# / 40#
State.RKB(3#, 0#) = 3# / 10#
State.RKB(3#, 1#) = -(9# / 10#)
State.RKB(3#, 2#) = 6# / 5#
State.RKB(4#, 0#) = -(11# / 54#)
State.RKB(4#, 1#) = 5# / 2#
State.RKB(4#, 2#) = -(70# / 27#)
State.RKB(4#, 3#) = 35# / 27#
State.RKB(5#, 0#) = 1631# / 55296#

```

```

State.RKB(5#, 1#) = 175# / 512#
State.RKB(5#, 2#) = 575# / 13824#
State.RKB(5#, 3#) = 44275# / 110592#
State.RKB(5#, 4#) = 253# / 4096#
ReDim State.RKC(0 To 6# - 1)
State.RKC(0#) = 37# / 378#
State.RKC(1#) = 0#
State.RKC(2#) = 250# / 621#
State.RKC(3#) = 125# / 594#
State.RKC(4#) = 0#
State.RKC(5#) = 512# / 1771#
ReDim State.RKCS(0 To 6# - 1)
State.RKCS(0#) = 2825# / 27648#
State.RKCS(1#) = 0#
State.RKCS(2#) = 18575# / 48384#
State.RKCS(3#) = 13525# / 55296#
State.RKCS(4#) = 277# / 14336#
State.RKCS(5#) = 1# / 4#
ReDim State.RKK(0 To 6# - 1, 0 To N - 1)
'
' Main cycle consists of two iterations:
' * outer where we travel from X[i-1] to X[i]
' * inner where we travel inside [X[i-1],X[i]]
'
ReDim State.YTbl(0 To M - 1, 0 To N - 1)
ReDim State.EScale(0 To N - 1)
ReDim State.YN(0 To N - 1)
ReDim State.YNS(0 To N - 1)
XC = State.XG(0#)
For i_ = 0# To N - 1# Step 1
    State.YTbl(0#, i_) = State.YC(i_)
Next i_
For j = 0# To N - 1# Step 1
    State.EScale(j) = 0#
Next j
i = 1#
lbl_3:
If i > M - 1# Then
    GoTo lbl_5
End If
'
' begin inner iteration
'
lbl_6:
If False Then
    GoTo lbl_7
End If
'
' truncate step if needed (beyond right boundary).
' determine should we store X or not
'
If XC + H >= State.XG(i) Then
    H = State.XG(i) - XC
    GridPoint = True
Else
    GridPoint = False
End If
'
' Update error scale maximums
'
' These maximums are initialized by zeros,
' then updated every iterations.
'

```

```

For j = 0# To N - 1# Step 1
    State.EScale(j) = MaxReal(State.EScale(j), Abs(State.YC(j)))
Next j
    ,
    ' make one step:
    ' 1. calculate all info needed to do step
    ' 2. update errors scale maximums using values/derivatives
    '    obtained during (1)
    ,
    ' Take into account that we use scaling of X to reduce task
    ' to the form where  $x[0] < x[1] < \dots < x[n-1]$ . So X is
    ' replaced by  $x = xscale * t$ , and  $dy/dx = f(y, x)$  is replaced
    ' by  $dy/dt = xscale * f(y, xscale * t)$ .
    ,
    For i_ = 0# To N - 1# Step 1
        State.YN(i_) = State.YC(i_)
    Next i_
    For i_ = 0# To N - 1# Step 1
        State.YNS(i_) = State.YC(i_)
    Next i_
    K = 0#
lbl_8:
    If K > 5# Then
        GoTo lbl_10
    End If
    ,
    ' prepare data for the next update of YN/YNS
    ,
    State.X = State.XScale * (XC + State.RKA(K) * H)
    For i_ = 0# To N - 1# Step 1
        State.Y(i_) = State.YC(i_)
    Next i_
    For j = 0# To K - 1# Step 1
        V = State.RKB(K, j)
        For i_ = 0# To N - 1# Step 1
            State.Y(i_) = State.Y(i_) + V * State.RKK(j, i_)
        Next i_
    Next j
    State.RState.Stage = 0#
    GoTo lbl_rcomm
lbl_0:
    State.RepNFEV = State.RepNFEV + 1#
    V = H * State.XScale
    For i_ = 0# To N - 1# Step 1
        State.RKK(K, i_) = V * State.DY(i_)
    Next i_
    ,
    ' update YN/YNS
    ,
    V = State.RKC(K)
    For i_ = 0# To N - 1# Step 1
        State.YN(i_) = State.YN(i_) + V * State.RKK(K, i_)
    Next i_
    V = State.RKCS(K)
    For i_ = 0# To N - 1# Step 1
        State.YNS(i_) = State.YNS(i_) + V * State.RKK(K, i_)
    Next i_
    K = K + 1#
    GoTo lbl_8
lbl_10:
    ,
    ' estimate error
    ,

```

```

Err = 0#
For j = 0# To N - 1# Step 1
    If Not State.FracEps Then
        ,
        , absolute error is estimated
        ,
        Err = MaxReal(Err, Abs(State.YN(j) - State.YNS(j)))
    Else
        ,
        , Relative error is estimated
        ,
        V = State.EScale(j)
        If V = 0# Then
            V = 1#
        End If
        Err = MaxReal(Err, Abs(State.YN(j) - State.YNS(j)) / V)
    End If
Next j
    ,
    , calculate new step, restart if necessary
    ,
    If MaxGrowPow * Err <= State.Eps Then
        H2 = ODESolverMaxGrow * H
    Else
        H2 = H * Power(State.Eps / Err, 0.2)
    End If
    If H2 < H / ODESolverMaxShrink Then
        H2 = H / ODESolverMaxShrink
    End If
    If Err > State.Eps Then
        H = H2
        GoTo lbl_6
    End If
    ,
    , advance position
    ,
    XC = XC + H
    For i_ = 0# To N - 1# Step 1
        State.YC(i_) = State.YN(i_)
    Next i_
    ,
    , update H
    ,
    H = H2
    ,
    , break on grid point
    ,
    If GridPoint Then
        GoTo lbl_7
    End If
    GoTo lbl_6
lbl_7:
    ,
    , save result
    ,
    For i_ = 0# To N - 1# Step 1
        State.YTbl(i, i_) = State.YC(i_)
    Next i_
    i = i + 1#
    GoTo lbl_3
lbl_5:
    State.RepTerminationType = 1#
    Result = False

```



```

        ODESolverIteration = Result
    Exit Function
lbl_1:
    Result = False
    ODESolverIteration = Result
    Exit Function
    '
    ' Saving state
    '
lbl_rcomm:
    Result = True
    State.RState.IA(0#) = N
    State.RState.IA(1#) = M
    State.RState.IA(2#) = i
    State.RState.IA(3#) = j
    State.RState.IA(4#) = K
    State.RState.IA(5#) = KLimit
    State.RState.BA(0#) = GridPoint
    State.RState.RA(0#) = XC
    State.RState.RA(1#) = V
    State.RState.RA(2#) = H
    State.RState.RA(3#) = H2
    State.RState.RA(4#) = Err
    State.RState.RA(5#) = MaxGrowPow
    ODESolverIteration = Result
End Function
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
'ODE solver results
'
'Called after OdeSolverIteration returned False.
'
'INPUT PARAMETERS:
'    State - algorithm state (used by OdeSolverIteration).
'
'OUTPUT PARAMETERS:
'    M - number of tabulated values, M>=1
'    XTbl - array[0..M-1], values of X
'    YTbl - array[0..M-1,0..N-1], values of Y in X[i]
'    Rep - solver report:
'            * Rep.TerminationType completion code:
'                * -2    X is not ordered by ascending/descending or
'                        there are non-distinct X[], i.e. X[i]=X[i+1]
'                * -1    incorrect parameters were specified
'                * 1     task has been solved
'            * Rep.NFEV contains number of function calculations
'
' -- ALGLIB --
'    Copyright 01.09.2009 by Bochkanov Sergey
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
Public Sub ODESolverResults(ByRef State As ODESolverState, _
    ByRef M As Long, _
    ByRef XTbl() As Double, _
    ByRef YTbl() As Double, _
    ByRef Rep As ODESolverReport)
    Dim V As Double
    Dim i As Long
    Dim i_ As Long

    Rep.TerminationType = State.RepTerminationType
    If Rep.TerminationType > 0# Then
        M = State.M
        Rep.NFEV = State.RepNFEV
        ReDim XTbl(0 To State.M - 1)

```

```

    V = State.XScale
    For i_ = 0# To State.M - 1# Step 1
        XTbl(i_) = V * State.XG(i_)
    Next i_
    ReDim YTbl(0 To State.M - 1, 0 To State.N - 1)
    For i = 0# To State.M - 1# Step 1
        For i_ = 0# To State.N - 1# Step 1
            YTbl(i, i_) = State.YTbl(i, i_)
        Next i_
    Next i
Else
    Rep.NFEV = 0#
End If
End Sub
'Internal initialization subroutine
'
Private Sub ODESolverInit(ByVal SolverType As Long, _
    ByRef Y() As Double, _
    ByVal N As Long, _
    ByRef X() As Double, _
    ByVal M As Long, _
    ByVal Eps As Double, _
    ByVal H As Double, _
    ByRef State As ODESolverState)
    Dim i As Long
    Dim V As Double
    Dim i_ As Long
    '
    ' Prepare RComm
    '
    ReDim State.RState.IA(0# To 5#)
    ReDim State.RState.BA(0# To 0#)
    ReDim State.RState.RA(0# To 5#)
    State.RState.Stage = -1#
    '
    ' check parameters.
    '
    If N <= 0# Or M < 1# Or Eps = 0# Then
        State.RepTerminationType = -1#
        Exit Sub
    End If
    If H < 0# Then
        H = -H
    End If
    '
    ' quick exit if necessary.
    ' after this block we assume that M>1
    '
    If M = 1# Then
        State.RepNFEV = 0#
        State.RepTerminationType = 1#
        ReDim State.YTbl(0 To 1# - 1, 0 To N - 1)
        For i_ = 0# To N - 1# Step 1
            State.YTbl(0#, i_) = Y(i_)
        Next i_
        ReDim State.XG(0 To M - 1)
        For i_ = 0# To M - 1# Step 1
            State.XG(i_) = X(i_)
        Next i_
        Exit Sub
    End If

```

```

'
' check again: correct order of X[]
'
If X(1#) = X(0#) Then
    State.RepTerminationType = -2#
    Exit Sub
End If
For i = 1# To M - 1# Step 1
    If X(1#) > X(0#) And X(i) <= X(i - 1#) Or X(1#) < X(0#) And X(i) >=
X(i - 1#) Then
        State.RepTerminationType = -2#
        Exit Sub
    End If
Next i
'
' auto-select H if necessary
'
If H = 0# Then
    V = Abs(X(1#) - X(0#))
    For i = 2# To M - 1# Step 1
        V = MinReal(V, Abs(X(i) - X(i - 1#)))
    Next i
    H = 0.001 * V
End If
'
' store parameters
'

State.N = N
State.M = M
State.H = H
State.Eps = Abs(Eps)
State.FracEps = Eps < 0#
ReDim State.XG(0 To M - 1)
For i_ = 0# To M - 1# Step 1
    State.XG(i_) = X(i_)
Next i_
If X(1#) > X(0#) Then
    State.XScale = 1#
Else
    State.XScale = -1#
    For i_ = 0# To M - 1# Step 1
        State.XG(i_) = -1 * State.XG(i_)
    Next i_
End If
ReDim State.YC(0 To N - 1)
For i_ = 0# To N - 1# Step 1
    State.YC(i_) = Y(i_)
Next i_
State.SolverType = SolverType
State.RepTerminationType = 0#
End Sub

```

## VBA-Code mit den Differentialgleichungen des pharmakokinetischen Modells von Paclitaxel

### Option Explicit

```

Function ODE(FuncName As String, Initial As Variant, XA As Variant, _
CoeffA As Variant, DOSECOV As Variant, Optional Eps As Double = 0.000001, _
Optional Step As Double = 0, Optional MaxIts As Long = 100)
Dim M As Long, N As Long, State As ODESolverState, _
YA() As Double, XA2() As Double, YA2() As Double, i As Long, _
Rtn As Boolean, Rep As ODESolverReport, NC As Long

' The VBA function arguments are the name of the VBA
' ODE evaluation routine, followed by the required input data.
' Convert data in spreadsheet ranges to variant arrays
Initial = GetArray(Initial)
XA = GetArray(XA)
CoeffA = GetArray(CoeffA)

' Convert variant arrays (which will always be base
' 1, 2 dimension arrays) into the form required by the AlgLib
' routines, which will always be base 0, and may be 1 or 2 dimensional.
Rtn = VarAtoDouble1D_0(Initial, YA, N, NC)
If N = 1 And NC > 1 Then N = NC
Rtn = VarAtoDouble1D_0(XA, XA2, M, NC)

' Evaluate any additional values required by the AlgLib routines
MaxIts = MaxIts * M

'Set up any required output arrays
ReDim YA2(0 To M - 1, 0 To N - 1)

'Call the appropriate AlgLib routine to initialise the State object
Call ODESolverRKCK(YA(), N, XA2, M, Eps, Step, State)

' Loop through the AlgLib solver routine and the external ODE
' evaluation routine until the solver routine returns "False",
' which indicates that it has finished.
' The VBA function named in "FuncName" is called using
' the Application.Run method.
Rtn = True
i = 0
Do While Rtn = True And i < MaxIts
Rtn = ODESolverIteration(State)
State.DY = Application.Run(FuncName, State.X, State.Y, CoeffA, DOSECOV)
i = i + 1
Loop

' Extract the desired results from the State
' object using the appropriate AlgLib routine
Call ODESolverResults(State, M, XA2, YA2, Rep)

' Assign the output array to the function return value
ODE = YA2

End Function

Function ODEFunc1(X As Double, Y As Variant, CoeffA As Variant) As Variant
Dim ResA(0 To 0) As Double
ResA(0) = CoeffA(1, 1) * Y(0)
ODEFunc1 = ResA
End Function

```

```

Function ODEFunc2(X As Double, Y As Variant, CoeffA As Variant) As Variant
Dim ResA(0 To 0) As Double
ResA(0) = CoeffA(1, 1) * (Y(0) + X ^ 2)
ODEFunc2 = ResA
End Function

```

```

Function ODEFunc3(X As Double, Y As Variant, CoeffA As Variant) As Variant
Dim ResA(0 To 2) As Double
  ResA(0) = Y(1)           ' velocity
  ResA(1) = Y(2)           ' acceleration
  ResA(2) = CoeffA(1, 1) * Y(1) + CoeffA(1, 2) * Y(2) ' rate of change of
acceleration
ODEFunc3 = ResA
End Function

```

```

Function ODEFunc4(X As Double, Y As Variant, CoeffA As Variant) As Variant
Dim ResA(0 To 2) As Double
  ResA(0) = Y(1)           ' velocity
  ResA(1) = Y(2)           ' acceleration
  ResA(2) = -CoeffA(1, 1) * Y(1) 'rate of change of acceleration
  ODEFunc4 = ResA
End Function

```

```

Function ODEFunc5(X As Double, Y As Variant, CoeffA As Variant) As Variant
Dim ResA(0 To 1) As Double
  ResA(0) = -CoeffA(1, 1) * Y(0) + CoeffA(1, 2) * Y(1) - CoeffA(1, 3) *
Y(0) ' Comp A1
  ResA(1) = CoeffA(1, 1) * Y(0) - CoeffA(1, 2) * Y(1) ' Comp A2
  ODEFunc5 = ResA
End Function

```

```

Function ODEFunc6(X As Double, Y As Variant, CoeffA As Variant) As Variant
Dim ResA(0 To 1) As Double           ', Step As Double, i As
Integer
Dim RateIn As Double
  If X < CoeffA(1, 5) Then
    RateIn = CoeffA(1, 4) / CoeffA(1, 5)
  Else
    RateIn = 0
  End If
  'RateIn = CoeffA(1, 4) / CoeffA(1, 5)
  ResA(0) = RateIn - CoeffA(1, 1) * Y(0) + CoeffA(1, 2) * Y(1) - CoeffA(1,
3) * Y(0) ' Comp A1
  ResA(1) = CoeffA(1, 1) * Y(0) - CoeffA(1, 2) * Y(1) ' Comp A2
  ODEFunc6 = ResA
End Function

```

```

Function ODEFuncPAC(X As Double, Y As Variant, CoeffA As Variant, DOSECOV
As Variant) As Variant
Dim ResA(0 To 4) As Double           ', Step As Double, i As
Integer
Dim DOSE As Double
Dim RATE As Double
Dim RateIn As Double
Dim C1 As Double
Dim DUR As Double
Dim BSA As Double
Dim AGE As Double
Dim SEX As Integer
Dim BILI As Double
Dim V As Double
Dim KM1 As Double
Dim TVVM1 As Double
Dim VM1 As Double

```

```

Dim KM2 As Double
Dim VM2 As Double
Dim K21 As Double
Dim K31 As Double
Dim K13 As Double
Dim V3 As Double
Dim Q As Double
Dim K14 As Double
Dim K40 As Double
Dim K15 As Double
Dim K50 As Double
Dim BSAonVM1 As Double
Dim SEXonVM1 As Double
Dim AGEonVM1 As Double
Dim BILIonVM1 As Double
V = CoeffA(1, 1)
KM1 = CoeffA(1, 2)
TVVM1 = CoeffA(1, 3)
KM2 = CoeffA(1, 4)
VM2 = CoeffA(1, 5)
K21 = CoeffA(1, 6)
V3 = CoeffA(1, 7)
Q = CoeffA(1, 8)
K14 = CoeffA(1, 9)
K40 = CoeffA(1, 10)
K15 = CoeffA(1, 11)
K50 = CoeffA(1, 12)
BSAonVM1 = CoeffA(1, 13)
SEXonVM1 = CoeffA(1, 14)
AGEonVM1 = CoeffA(1, 15)
BILIonVM1 = CoeffA(1, 16)

' Dose and covariate info
DOSE = DOSECOV(1, 1)
RATE = DOSECOV(1, 2)
BSA = DOSECOV(1, 3)
SEX = DOSECOV(1, 4)
AGE = DOSECOV(1, 5)
BILI = DOSECOV(1, 6)

'Some calculus
K13 = Q / V
K31 = Q / V3
VM1 = TVVM1 * (BSA / 1.8) ^ BSAonVM1 * SEXonVM1 ^ SEX * (AGE / 56) ^
AGEonVM1 * (BILI / 7) ^ BILIonVM1
DUR = DOSE / RATE
If X < DUR Then
    RateIn = RATE
Else
    RateIn = 0
End If
C1 = Y(0) / V
ResA(0) = RateIn - C1 * VM1 / (KM1 + C1) + K21 * Y(1) - C1 * VM2 / (KM2 +
C1) + K31 * Y(2) - K13 * Y(0)
ResA(1) = C1 * VM2 / (KM2 + C1) - K21 * Y(1)
ResA(2) = K13 * Y(0) - K31 * Y(2)
ResA(3) = K14 * Y(0) - K40 * Y(3)
ResA(4) = K15 * Y(0) - K50 * Y(4)
ODEFuncPAC = ResA
End Function

Function GetArray(AName As Variant) As Variant
Dim Onecell(1 To 1, 1 To 1) As Variant

```

```

If TypeName(AName) = "Range" Then AName = AName.Value2

If IsArray(AName) = True Then
  GetArray = AName
Else
  Onecell(1, 1) = AName
  GetArray = Onecell
End If
End Function

Function VarAtoDouble1D_0(XL_A As Variant, ByRef AL_A() As Double, ByRef
Nrows As Long, ByRef Ncols As Long) As Long
Dim i As Long, j As Long, LB As Long

On Error GoTo iErr
If TypeName(XL_A) = "Range" Then XL_A = XL_A.Value2
  LB = LBound(XL_A)
  Nrows = UBound(XL_A)
  Ncols = UBound(XL_A, 2)

  ReDim AL_A(0 To Nrows * Ncols - 1)
  For i = 1 To Nrows
    For j = 1 To Ncols
      AL_A((i - 1) * Ncols + j - 1) = XL_A(i, j)
    Next j
  Next i
  VarAtoDouble1D_0 = 0
Exit Function

iErr:
  VarAtoDouble1D_0 = 1
End Function

Function Double1D_0toDouble2D_1(Cpp_A() As Double, ByRef XL_A() As Double,
ByVal Nrows As Long, ByVal Ncols As Long) As Long
Dim i As Long, j As Long

ReDim XL_A(1 To Nrows, 1 To Ncols)
  For i = 1 To Nrows
    For j = 1 To Ncols
      XL_A(i, j) = Cpp_A((i - 1) * Ncols + j - 1)
    Next j
  Next i

End Function

```